Aus dem Institut für Anaesthesiologie im Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin

Gesch. Direktor: Professor Dr. med. U. Henneberg

Die Wirkung des Morphinantagonisten Pentazocin auf die arteriellen Blutgase und den Kreislauf im unmittelbaren postoperativen Verlauf

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Dieter Juraschka

aus Lüneburg

1973

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552709_0023

Aus dem Institut für Anaesthesiologie im Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin
Gesch. Direktor: Professor Dr. med. U. Henneberg

Die Wirkung des Morphinantagonisten Pentazocin auf die arteriellen Blutgase und den Kreislauf im unmittelbaren postoperativen Verlauf

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Dieter Juraschka
aus Lüneburg

Referent: Prof. Dr. med. U. Henneberg

Korreferent: Prof. Dr. med. W. Dissmann

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 19. 12. 1973

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

INHALTS-VERZEICHNIS

	Seite
A) Einleitung	1
1) Die pharmakologischen Wirkungen der Morphinderivate	1
a) Die analgetische Wirkung	1
b) Die Wirkung auf die Atmung	1
c) Die Wirkung auf den Kreislauf	4
2) Die Pharmakologie der spezifischen Morphinantagonisten	5
a) Die pharmakologischen Wirkungen bei alleiniger Anwendung	5
b) Der Einfluß auf die pharmakologischen Wirkungen morphinartiger Substanzen	6
3) Die pharmakologischen Wirkungen von Pentazocin	8
a) Die analgetische Wirkung	9
b) Die Wirkung auf die Atmung	1o
c) Die Wirkung auf den Kreislauf	12
4) Fragestellung	14
B) Methodik	15
1) Messung des arteriellen Sauerstoff-partialdruckes mit Hilfe der Polarographie	15
a) Beschreibung der pO_2-Elektrode	15
b) Fehlerbreite	16
c) Normalwerte	18
2) Mikroverfahren zur Bestimmung des pH-Wertes, Kohlendioxyddruckes und Standard-bikarbonat im arteriellen Blut	18
a) Beschreibung der Apparatur	18
b) Beschreibung des Nomogramms	19
c) Fehlerbreite	22
d) Normalwerte	22

Seite

3.) Versuchsablauf 23

C) Ergebnisse 26

1. Bemerkungen über das Patientengut 26

2. Meßdaten der Patienten bei postoperativer Injektion von Pentazocin bzw. Placebo nach extraabdominalen bzw. intraabdominalen Eingriffen einzeln nach Parametern und Gruppen betrachtet. 32

a) Gruppe von 11 Patienten, die nach extraabdominalen Eingriffen postoperativ 3 x 3o mg Pentazocin erhielt. 32

b) Gruppe von 11 Patienten die nach extraabdominalen Eingriffen postoperativ dreimal Placebo erhielt. 35

c) Gruppe von 1o Patienten, die nach intraabdominalen Eingriffen 3 x 3o mg Pentazocin erhielt. 47

d) Gruppe von 1o Patienten, die nach intraabdominalen Eingriffen dreimal Placebogaben erhielt. 48

3. Sicherung der Ergebnisse anhand des Wilcoxon-Rangsummentestes. 61

D) Diskussion 65

E) Zusammenfassung 72

F) Literatur-Verzeichnis 73

A. EINLEITUNG

1. Die pharmakologischen Wirkungen der Morphinderivate

Zu den Morphinderivaten, auch Opiate genannt, zählen alle halb- und vollsynthetischen Pharmaka, die eine dem Morphin vergleichbare Wirkung zeigen. Die pharmakologischen Wirkungen der Morphinderivate, die im folgenden abgehandelt werden, beziehen sich auf die Analgesie, die Wirkungen auf die Atmung und den Kreislauf.

a) Die analgetische Wirkung

Die analgetische Wirkung beruht auf zwei Mechanismen:
Die Schmerzschwelle wird heraufgesetzt.
Es besteht eine veränderte Haltung zum Schmerz.
Der Angriffspunkt des Morphins liegt wahrscheinlich in erster Linie an der sensorischen Rinde der Vorderlappen und am Diencephalon.

Der Beginn, das Ausmaß und die Dauer der analgetischen Morphinwirkung hängen von der Art der Applikation ab. Nach intravenöser Applikation setzt die Analgesie bereits nach 2 - 5 Minuten ein. Das Maximum der analgetischen Wirkung wird jedoch viel später erreicht. Die atem- und kreislaufdepressorischen Wirkungen dagegen erreichen nach intravenöser Injektion von Morphinderivaten bereits nach 5 Minuten ihr Maximum (14).

b) Die Wirkung auf die Atmung

Morphinartige Analgetika können die Atmung sowohl peripher als auch zentral beeinflussen. Der periphere Einfluß beruht auf einer Bronchokonstriktion, die entweder durch direkte Einwirkung auf den Tonus der Bronchialmuskulatur oder über eine Histaminausschüttung erfolgt. Zweitens werden die Ziliarbewegungen des Flimmerepithels gehemmt. Diese peripheren Wirkungen

auf die Atmung können bei Asthmatikern und Patienten, die unter Allergienleiden, bedrohlich werden. Es sind Todesfälle bei Asthmatikern nach Gabe von Morphinderivaten bekannt geworden (14).

Doch erlangt klinisch und pharmakologisch die zentrale Beeinflussung der Atmung größere Bedeutung. Sie beruht auf einer herabgesetzten Empfindlichkeit des Atemzentrums gegenüber Kohlendioxyd. Die Atemfrequenz wird stärker beeinflußt als das Atemvolumen. Nach intravenöser Injektion nimmt die Atemfrequenz deutlicher ab als nach intramuskulärer oder subcutaner. In hohen Dosen, die je nach der Struktur der Morphinderivate verschieden sind, kommt es zu einer schweren Abnahme der Atemfrequenz bis zur Apnoe. Therapeutische Dosen dieser Pharmaka führen fast immer zu einer Anhebung des alveolären pCO_2 proportional zum Grad der Atemdepression. Das Ansteigen des alveolären pCO_2 ist wahrscheinlich die Ursache für die kompensatorische Steigerung des Atemvolumens im Anschluß an die narkotikainduzierte Senkung der Atemfrequenz. Parallel zum Anstieg des alveolären pCO_2 kommt es zu einer respiratorischen Acidose, die einem Ansteigen des arteriellen pCO_2 entspricht. In der Regel kommt es nicht zu einem Sinken des pH-Wertes, da die respiratorische Acidose durch die Pufferkapazität des Blutes ausgeglichen wird. Die Dauer der zentralen Atemlähmung stimmt mit der analgetischen Wirkung überein. Nach intramuskulärer Injektion von 1o mg Morphin oder 1oo mg Meperidin (Pethidin) bleibt die Atemdepression für mehr als 3 1/2 Stunden bestehen.

Zu den Faktoren, die eine auf Morphinderivaten beruhende respiratorische Atemdepression beeinflussen können, zählen der Schlaf, das Alter des Patienten, krankheitsbedingte Veränderungen und Pharmaka.

Das endexspiratorische CO_2 steigt im normalen Schlaf stärker an als nach einer intramuskulären Injektion von 1o mg Morphin (14).

Ältere Patienten haben geringere Kompensationsmechanismen, verursacht durch eine verminderte Thoraxelastizität, gehäuftes Auftreten chronischer Bronchitis und Emphysem, die ihrerseits zur Reduktion der Vitalkapazität und Anhebung des alveolär-arteriellen pCO_2-Gradienten führen. Der ältere Patient vermag den vergrößerten Totraum durch Anhebung des Minutenvolumens über eine erhöhte Atemfrequenz auszugleichen. Doch gerade morphinartige Analgetika setzen die Atemfrequenz herab, so daß der ältere Patient seiner Anpassungsmechanismen beraubt wird.

Bei Erkrankungen des Atemtraktes, zum Beispiel beim Emphysem, ist das Atemzentrum auf Grund des ständig erhöhten alveolären pCO_2 gegenüber dem Kohlendioxyd weniger empfindlich. Normalerweise wird ein durch morphinartige Analgetika verursachtes Sinken der Atemfrequenz durch die Erhöhung des Atemzugvolumens kompensiert. Beim Emphysematiker ist diese Kompensation nicht möglich. Es kommt zu einer respiratorischen Acidose sowie zum Abfall der Sauerstoffsättigung. Eine eingeschränkte respiratorische Reserve besteht ebenfalls bei angeborenen oder erworbenen Thoraxdeformitäten, bei Tumoren des Bronchialsystems und bei Verlegung der Atemwege (14).

Die atemdepressorische Wirkung der Morphinderivate wird durch Anaesthetika, Alkohol oder Barbiturate verstärkt. Auch Substanzen, die die neuromuskuläre Übertragung hemmen, können den Einfluß der Morphinderivate auf die Atmung vermehren (14).

Folgende Faktoren - Schmerz, Toleranz und Abhängigkeit sowie Pharmaka - sind in der Lage, einer durch Morphinderivate ausgelösten Atemdepression entgegen zu wirken.

Schmerzen können sich auf die Atmung einerseits hemmend andererseits auch stimulierend auswirken. Bei einer Einschränkung der Atmung durch Thorax- oder Abdominalschmerz können einerseits die Atemvorgänge durch Morphinderivate verbessert werden. Andererseits bedeutet ein Wegfall des die Atmung stimulierenden Schmerzreizes eine Verstärkung der atemdepressorischen Wirkung der Opiate (14).

Bei Morphinabhängigen und Patienten, die diese Substanzen über längere Zeit erhalten, kommt es auch gegenüber den lähmenden Wirkungen des Morphins und seiner Derivate zur Ausbildung von Toleranz.

Zu den Pharmaka, die die Wirkungen der Morphinderivate auf die Atmung aufheben können, zählen die unspezifisch zentral nervös stimulierend wirkenden Analeptika und die spezifischen Morphinantagonisten (14).

c) Die Wirkung auf den Kreislauf

Die Wirkungen der Morphinderivate auf den Kreislauf sind beim Menschen geringer ausgeprägt als die atemdepressorischen Wirkungen. Es kann nach morphinartigen Analgetika sowohl zu einer Bradykardie als auch einer Tachykardie kommen. Besonders häufig treten Tachykardien nach Meperidingaben auf. Im allgemeinen wird eine Abnahme der Herzfrequenz nach Morphin sowie nach seinen Derivaten beobachtet, die durch eine Erregung der medullären Vaguszentren, die einer Vagusreizung gleichkommt, erklärt werden kann. Dieser Frequenzabnahme kann durch beidseitige Durchtrennung des Halsvagus oder durch Atropin entgegengewirkt werden. Hohe Dosen morphinartiger Analgetika bewirken bei gesunden Versuchspersonen nur einen geringen oder gar keinen Blutdruckabfall. Bei Lageveränderungen aus der Horizontalen in die Vertikale oder einer Belastung des Kreislaufes fällt der Blutdruck nach vorheriger Injektion von Morphin oder eines seiner Derivate ab.

Die Gabe von Atropin oder Phenothiazinderivaten kann die orthostatische Hypotension noch verstärken. Die Ursache für die Hypotension ist eine periphere Vasodilatation, die entweder durch direkten Angriff an der glatten Gefäßmuskulatur oder durch Histaminfreisetzung bewirkt wird. Bei Hypovolämie kommt es ebenfalls durch morphinartige Analgetika zu einer Verschlechterung der Kreislaufverhältnisse mit deutlichem Blutdruckabfall. Auf Substanzen, die die durch Morphinderivate induzierte Kreislaufdepression aufzuheben vermögen, soll im nächsten Kapitel kurz eingegangen werden (14).

2. Die Pharmakologie der spezifischen Morphinantagonisten.
Eine Substitution der Methylgruppe des basischen Stickstoffes durch eine Allylgruppe führt zu Substanzen, die die atemdepressorischen Wirkungen und andere pharmakologischen Wirkungen der Morphinderivate aufheben können. Außer der Allylgruppe führen auch Propyl-, Isobutyl-, Propargyl-, Cyclopropylmethyl-, Methallyl- und Dimethylallylgruppen zu Pharmaka, die morphinantagonistische Wirkungen zeigen (14).

a) Die pharmakologischen Wirkungen bei alleiniger Anwendung

Die spezifischen Antagonisten haben bei alleiniger Anwendung je nach Substanz verschieden starke analgetische Eigenschaften. In ihrer Wirkung auf die Atmung und den Kreislauf verhalten sie sich ähnlich wie morphinartige Analgetika. Sie unterscheiden sich jedoch dadurch von Morphinderivaten, daß sie keine Euphorie, sondern psychoseähnliche Zustände und Erregung des Zentralnervensystems hervorrufen. Die zuletzt genannten Wirkungen verhindern bedauerlicherweise die Anwendung in der Schmerzbekämpfung, zumal Substanzen mit morphinantagonistischer Wirkung kaum Abhängigkeit erzeugen.

b) Der Einfluß auf die pharmakologischen Wirkungen morphinartiger Substanzen.

Die Wechselwirkung zwischen Morphinderivaten und ihren Antagonisten ist klinisch bedeutsamer als die pharmakologischen Effekte bei alleiniger Anwendung von Morphinantagonisten. Die Allyl-Derivate der morphinartigen Analgetika zeigen häufig antagonistische Wirkungen, die um so stärker sind, je größer die Wirksamkeit ihrer Ausgangssubstanzen ist. Werden Morphinderivate in therapeutischer Dosierung verabreicht, so kann zwar die analgetische Wirkung durch spezifische Antagonisten aufgehoben werden, die atemdepressorische Wirkung jedoch bleibt unberücksichtigt und kann sogar noch verstärkt werden. Wird ein Mehrfaches der therapeutischen Dosis an Opiaten injiziert, so ist eine dieser Dosierung entsprechend starke Atemdepression zu erwarten. Bei gleichzeitiger oder anschließender Applikation eines spezifischen Morphinantagonisten wird die Atemdepression aufgehoben, ohne die analgetische Wirksamkeit wesentlich zu beeinflussen. Eine Voraussetzung für den antagonistischen Effekt dieser Pharmaka ist die CO_2-Anreicherung, der durch Änderung der Empfindlichkeit des Atemzentrums gegenüber CO_2 entgegengewirkt wird. Entscheidend ist weiterhin für die antagonistische Wirkung das Verhältnis spezifischer Antagonist zu morphinartigem Analgetikum. Verschiebt sich dieses Verhältnis zugunsten des Antagonisten, so kann zwar die Atmung verbessert, die analgetische Wirksamkeit hingegen verringert werden (14).

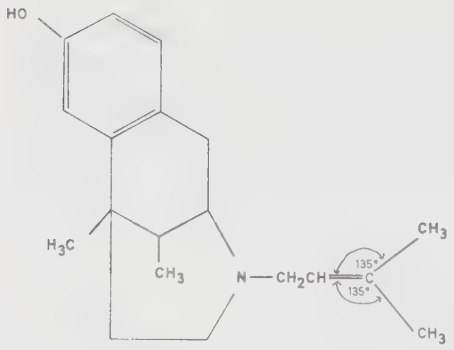
Die Kreislaufdepression nach der Gabe von Morphinderivaten kann durch die spezifischen Morphinantagonisten - wenn auch in geringerem Maße als die Atemdepression - rückgängig gemacht werden. Außerdem setzt die antagonistische Wirkung auf den Kreislauf nach vorheriger Gabe von Morphinderivaten später ein, als die antagonistische Wirkung auf die Atmung.

Diese pharmakologischen Wirkungen sind mit der Theorie von der kompetitiven Hemmung morphinartiger Substanzen weitgehend in Einklang zu bringen. Vorausgesetzt wird, daß Morphin und seine Derivate, um auf zellulärer Ebene zu wirken, an verschiedene in der Zelle und an deren Oberfläche lokalisierte Rezeptoren mit unterschiedlicher Affinität zu bestimmten Regionen des Zentralnervensystems und anderen Geweben gebunden sein müssen. Es wird angenommen, daß die Affinität der morphinartigen Analgetika im Gegensatz zu den spezifischen Antagonisten zu den Rezeptoren im sensiblen Cortex größer, jedoch zu den Rezeptoren im Atemzentrum geringer ist. Die Morphinantagonisten haben nicht nur eine größere Affinität zu den Rezeptoren des Atemzentrums und können die morphinartigen Analgetika von diesen Rezeptoren verdrängen, sondern sie entfalten auch am Wirkungsort eine geringere Aktivität (14).

3. Die pharmakologischen Wirkungen von Pentazocin

Bei Pentazocin handelt es sich um ein synthetisches Analgetikum aus der Benzomorphanreihe, einer weißen kristallinen Substanz, die in saurem wässrigen Millieu lösbar ist.

Die Injektionslösung von Pentazocin ist mit Milchsäure und Natrium-hydroxid auf einen pH-Wert von 4 bis 5 eingestellt. (45)



Strukturformel von d,l-Pentazocin.

Chemische Bezeichnung:

d,l-2-Hydroxy-5,9-dimethyl-2-(3,3-dimethylallyl)-6,7-benzomorphan

Abb. 1

Pentazocin, das Dimethylallylderivat des Phenazocin, wirkt wie ein schwacher Morphinantagonist mit analgetischen Eigenschaften (vgl. Seite 5-7). Phenazocin zählt zu den starken Analgetika ohne sedierende Eigenschaften, dessen ephedrinähnliche Seitenkette wahrscheinlich zu einem Fehlen der sedierenden Eigenschaften führt. Die Substanz Phenazocin ruft keinerlei morphinantagonistische Wirkungen hervor und bietet das große Risiko der Opiatabhängigkeit, wie HOUDE u. Mitarb.(1964), CONAGHAN u. Mitarb. (1966), BEAVER u. Mitarb.(1968) und HOOPER (1969) beschrieben. (27).

Pentazocin ist nach Aussage von KEATS und TELFORD (1964) ein wirksames, wenn auch schwächer als Phenazocin wirkendes Analgetikum ohne psychotomimetische Eigenschaften (22). Das Fehlen der psychotomimetischen Eigenschaften ermöglicht erst die Anwendung von Pentazocin als Analgetikum. 1966 entschied das WHO-Expertenkomitee für Drogenabhängigkeit, daß Pentazocin nicht unter die Kontrolle für Betäubungsmittel fällt (42). 1969 und 197o überprüfte das WHO-Expertenkomitee für Drogenabhängigkeit seine Entscheidung und kam erneut zu dem Beschluß, daß Pentazocin nicht unter die Kontrolle für Betäubungsmittel fällt (43, 44). Das bedeutet nicht, daß Abhängigkeit nach Pentazocingaben unmöglich ist. SCHOOLAR, INDÄNPÄÄN-HEIKKILÄ und KEATS beschrieben 1969 nach dreijährigem klinischen Gebrauch vier Fälle von Pentazocinabhängigkeit (3o).

a) Die analgetische Wirkung

Über die analgetischen Eigenschaften von Pentazocin liegen recht unterschiedliche Ergebnisse vor. KEATS und TELFORD (1964) berichteten, daß 1o - 2o mg/7o kg Körpergewicht intramuskulär gegebenen Pentazocin einer Menge von 1o mg/7okg Körpergewicht Morphin entsprechen (22).

LASAGNA beschrieb dagegen 1965, daß 4o mg Pentazocin 1o mg Morphin gleichzusetzen sind (24). Beide Studien bezogen sich auf den postoperativen Schmerz. PADDOCK und Mitarbeiter stellten 1969 bei einer Untersuchung von mehr als 1.ooo chirurgischen Patienten fest, daß 27 mg Pentazocin zum Zeitpunkt der stärksten Wirksamkeit 1o mg Morphin äquivalent sind. Verglich man aber Pentazocin mit Morphin über einen Zeitraum von 4 Stunden, so betrug die äquianalgetische Dosis 36 mg Pentazocin bezogen auf 1o mg Morphin (26).

Die meisten Untersuchungen beziehen sich auf das Racemat. FORREST und Mitarbeiter untersuchten 1969 die d- und l-Form getrennt voneinander auf ihre Wirksamkeit und kamen zu dem Ergebnis, daß 6o mg der d-Form der Wirkung von weniger als 5 mg Morphin entsprechen, aber nur 25 - 29 mg der l-Form 1o mg Morphin gleichzusetzen sind. Sie schlossen daraus, daß die analgetischen Eigenschaften auf der l-Form beruhen. Im Weiteren kamen sie zu der Überzeugung, daß die sedativen Eigenschaften und die vermehrte Schweißproduktion an die l-Form gebunden sind (15).

b) Die Wirkung auf die Atmung

Wie alle starken Analgetika vom Morphintyp führt auch Pentazocin zu einer mehr oder weniger starken Atemdepression. KEATS und TELFORD berichteten 1964, daß 2o mg/7o kg KG Pentazocin 1o mg/7o kg KG Morphin in seiner Wirkung auf die Atmung entsprechen (22). Um die atemdepressorischen Wirkungen von Pentazocin zu messen, verwendeten BELLVILLE und GREEN (1965) die Rückatmungsmethode (4), die von ECKENHOFF, HELRICH und HEGE (1956) (12) beschrieben wurde. Sie kamen zu dem Ergebnis, daß 21 mg Pentazocin 1o mg Morphin in bezug auf die atemdepressorischen Wirkungen äquivalent sind (4). Vergleiche KEATS und TELFORD (22).

Pentazocin zeigt innerhalb der ersten Stunde eine höhere Depression der Atmung als Morphin und in den nächsten zwei Stunden einen rascheren Abfall (4). JENNETT, BARKER und FORREST sahen 1968 nach intravenöser Injektion von 2o mg Pentazocin bezogen auf 7o kg Körpergewicht ähnliche atemdepressorische Effekte mit einem Anstieg des Kohlendioxyds in der Ausatmungsluft wie bei 1o mg/7o kg Körpergewicht Morphin (2o). DYRBERG, HENNINGSEN und JOHANSEN (1967) verglichen die atemdepressorischen Wirkungen von Pentazocin mit der von Pethidin anhand von CO_2-Provokationskurven bei fünf Versuchspersonen. Sie kamen zu ähnlichen Ergebnissen wie die oben genannten Autoren, wenn man ein Verhältnis der Wirkungen von Morphin zu Pethidin von 5,4 : 1 - beschrieben 1957 von WENDEL und LAMBERTSEN (41) - zugrunde legt (1o). DYRBERG und KOLLIKER (1971) berichteten von einer wesentlich stärkeren Atemdepression bei vier von fünf Versuchspersonen nach dreimaliger intravenöser Injektion von 5o mg/7o kg KG Pethidin als nach dreimaliger Injektion von 15 mg/7o kg KG Pentazocin (11). Doch muß man hierbei berücksichtigen, daß 15 mg Pentazocin weniger analgetisch wirksam sind als 5o mg Pethidin. TAMMISTO, LAHDENSUU und FOCK erwähnten 1967 in einer Studie über 2oo Patienten während einer Lachgas-Sauerstoff-Narkose, daß 3o mg Pentazocin, 55 mg Pethidin und o,o7 mg Fentanyl äquianalgetisch sind und daß die depressorischen Wirkungen auf die Atmung in den genannten Dosierungen der drei Analgetika einander entsprechen (37). BROWN (1969) beobachtete, daß die Atemdepression keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Medikamenten Pentazocin und Pethidin bei einer Dosierung von o,5 mg/kg bzw. o,75 mg/kg zeigt. Bei höherer Dosierung beeinflußt Pentazocin in geringerem Maße die Atemvorgänge. Die Atmung bleibt ebenfalls in einer Sauerstoff-Lachgas-Narkose mit o,5 Vol.% Halothan stabil (5). POTTER und PAYNE dagegen beschrieben 197o,

daß die atemdepressorische Wirkung von Pentazocin während einer Halothan-Narkose der Wirkung entspricht, die mit der doppelten Menge Pentazocin bei wachen Patienten erzielt wird (27). DAVIE, SCOTT und STEPHEN (1970 und 1971) berichteten von einem gleichen Ausmaß der Atemdepression ausgelöst durch Pethidin und Pentazocin. Doch war die Kumulation der atemdepressorischen Wirkung nach Pethidin stärker ausgeprägt (8, 9). Untersuchungen von ENGINEER, ZINDLER und ANHEIER (1972) ergaben ebenfalls eine etwa gleiche Atemdepression zwischen Pethidin und Pentazocin, wenn man eine vergleichbare analgetische Dosis von 1,5 mg/kg Pethidin und 1 mg/kg Pentazocin annimmt (13).

Die oben erwähnten Studien bezogen sich auf d, l-Pentazocin. BELLVILLE und FORREST hingegen untersuchten 1968 die Wirkung der optischen Isomeren - d- und l-Pentazocin - auf die Atmung. Sie verwendeten die Rückatmungsmethode und kamen zu folgenden Ergebnissen:

Die atemdepressorische Wirkung von 13 mg l-Pentazocin entspricht der von 10 mg Morphin, während sich 30 und 60 mg d-Pentazocin in ihrer Wirkung kaum von Placebogaben unterscheiden (3).

c) Die Wirkung auf den Kreislauf

Pentazocin unterscheidet sich in seinem Verhalten bezüglich des Kreislaufes von Morphin, das - wie bereits auf Seite 4 beschrieben - zu Blutdruckabfall und Bradykardie führt. In den meisten Veröffentlichungen über Pentazocin wurde keine erhebliche Blutdruckveränderung oder aber ein leichter Anstieg beobachtet. Die Mehrzahl der Autoren beschrieb keine wesentlichen Veränderungen der Herzfrequenz, und selten ergaben die Untersuchungen eine Zunahme. KEATS und TELFORD (1964) beobachteten erst nach hohen Dosen Pentazocin in der Größenordnung von 2 mg/kg Tachykardie und Hypertension (22).

SCOTT und ADGEY (1971) sahen bei acht von zehn Patienten mit akutem Myokardinfarkt unmittelbar nach intravenöser Injektion von 3o mg Pentazocin einen statistisch signifikanten Anstieg des arteriellen Mitteldruckes, der nach einer Stunde wieder den Ausgangswert erreichte. Die Herzfrequenz blieb dagegen unbeeinflußt. Die Ergebnisse der arteriellen Druckmessung wurden über einen Katheter in der Arteria femoralis mit Hilfe eines Druckwandlers kontinuierlich gewonnen (31). POTTER und PAYNE (197o) berichteten über einen Anstieg des systolischen Blutdruckes sowohl bei wachen, als auch bei narkotisierten Patienten nach intravenöser Applikation von 3o mg Pentazocin. Bei der Herzfrequenz kam es zu einem signifikanten Abfall in der Gruppe der mit einer Halothan-Endkonzentration von o,8 - 1,o Vol.% anaesthesierten Patienten, während sie bei den wachen Patienten unbeeinflußt blieb (27). DAVIE, SCOTT und STEPHEN (197o) dagegen sahen nach 3o mg intravenös injiziertem Pentazocin während einer Lachgas-Sauerstoff-Narkose unter Zugabe von 1 Vol.% Halothan einen leichten Anstieg des mittleren arteriellen Druckes, jedoch keinerlei Veränderung der Herzfrequenz (8).

4. Fragestellung

Pentazocin , ein Analgetikum aus der Benzomorphanreihe, beeinflußt - wie bereits auf Seite 1o bis 13 beschrieben - die Atem- und Kreislaufvorgänge. Im folgenden soll dargelegt werden, wie sich intravenös appliziertes Pentazocin im direkten postoperativen Verlauf auf die Atmung und den Kreislauf auswirkt. Als Parameter der Atmung und des Kreislaufs dienen die arteriellen Blutgase, das Säure-Basen-Verhalten des Blutes, der arterielle Blutdruck und die Pulsfrequenz.

Gerade im postoperativen Verlauf ist die Frage über das Zusammenwirken der in der Narkose angewandten Anaesthetika mit dem Analgetikum Pentazocin im Zusammenhang mit ihren Einflüssen auf Atem- und Kreislaufvorgänge von entscheidender Bedeutung. Auch ein weiterer Faktor wie der operative Wundschmerz soll berücksichtigt werden. Zu diesem Zweck wurden zwei Gruppen miteinander verglichen. Zu einer Gruppe wurden extraabdominale, die Atmung wenig beeinflußende Eingriffe zusammengefaßt und einer zweiten Gruppe intraabdominaler Eingriffe, die die Thorax- und Zwerchfellexkursion behindern, gegenüber gestellt.

B. METHODIK

1. Messung des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes mit Hilfe der Polarographie.

HEYROVSKY (1922) entwickelte als erster die Methode der Polarographie, indem er Messungen mit der Quecksilbertropfelektrode durchführte (34). DAVIES und BRINK (1942) verwendeten zuerst eine mit Kollodium überzogene Platinelektrode (34). Jedoch blieben die Bemühungen, ein geeignetes Material für den Abschluß der Elektrode zu finden, solange erfolglos, bis CLARK 1956 das Prinzip des geschlossenen Systems einführte. Sowohl die Sauerstoffelektrode als auch die Bezugs-Elektrode sind von einer einzigen sauerstoffpermeablen Membran bedeckt (7).

a) Beschreibung der pO_2-Elektrode

Die pO_2-Elektrode, Typ E 5046*, setzt sich zusammen aus einer Platinkathode von 20µ Durchmesser und einer Silber/Silberchloridanode, die in Form einer Einstabmeßkette von einer Elektrolytlösung - bestehend aus einem Phosphatpuffer und etwas Kaliumchlorid zur Stabilisierung des Potentials der Anode - umgeben ist und mit einer Polypropylenmembran von 20µ Dicke abgeschlossen wird. Die Elektrode wird durch einen Temperiermantel auf $38^{\circ} \pm 0{,}1^{\circ}C$ gehalten. Bei der Messung des Sauerstoffpartialdruckes kommt es durch das Anlegen einer Polarisationsspannung von -650 mV an die Platinkathode zu folgenden Reduktionsvorgängen des durch die Membran diffundierenden Sauerstoffes an der Platinelektrode, die von KOLTHOFF und LINGANE

---

* Radiometer Kopenhagen

(1952) und TÖDT (1958) folgendermaßen formelmäßig beschrieben wurden (17):

$$O_2 + 2\,H_2O + 2\,e^- \longrightarrow H_2O_2 + 2\,OH^-$$

$$H_2O_2 + 2\,e^- \longrightarrow 2\,OH^-$$

$$2\,OH^- + 2\,H^+ \longrightarrow 2\,H_2O$$

Dieser Reduktionsprozeß löst innerhalb der pO_2-Elektrode einen dem Sauerstoffpartialdruck proportionalen Stromfluß aus. Die Höhe des Stromflusses hängt außerdem von den Gegebenheiten der pO_2-Elektrode ab, wie Durchmesser der Platinelektrode und Dicke sowie Eigenschaften der Membran besonders in bezug auf die Permeabilität für Sauerstoff.

b) Fehlerbreite

Um die Fehlerbreite der Messungen mit der pO_2-Elektrode E 5o46 zu bestimmen, wurde bei einem Patienten intraoperativ die Arteria radialis mit einer Arterienverweilkanüle (Braunüle*) perkutan punktiert. Die Arterienverweilkanüle wurde mit einem kochsalzgefüllten Dreiwegehahn versehen und 1o Blutproben ebenfalls intraoperativ in einem Zeitraum von 3o Sekunden abgenommen. Der Patient wurde über 3o Minuten vor den Blutabnahmen kontrolliert maschinell beatmet. Die Blutproben wurden mit geschliffenen Glasspritzen von 2 ml Fassungsvermögen, deren Spritzenkonus mit Heparin ausgefüllt war, unter anaeroben Bedingungen entnommen. Das in der Arterienverweilnadel und in dem kochsalzgefüllten Dreiwegehahn sich befindende Volumen wurde verworfen. Die entnommene Blutmenge betrug 1,5 bis 2 ml. Die Blutproben wurden nach der Entnahme in Eiswasser gelegt und 3o Minuten später analysiert.

---

* B.Braun-Melsungen

Tabelle 1

Der Sauerstoffpartialdruck von 1o entnommenen Blutproben innerhalb von 3o Sekunden

Analysennummer	pO_2 mmHg
1	116
2	118
3	124
4	114
5	116
6	117
7	116
8	115
9	12o
1o	116
$\bar{x}$	117
S	± 3
$S_{\bar{x}}$	± 1

Anmerkung:

arithmetisches Mittel $\bar{x} = \frac{1}{n} \sum x$

Standardabweichung $S = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n - 1}}$

Mittlerer Fehler des Mittelwertes $S_{\bar{x}} = \frac{S}{\sqrt{n}}$

c) Normalwerte

LOEW und THEWS (1962) zeigten eine deutliche Abhängigkeit des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes vom Lebensalter in einer Studie an 39o berufstätigen Personen. Sie stellten fest, daß der als physiologisch geltende Sauerstoffpartialdruck von 94 mmHg nur für die Altersgruppe der 18 - 3o-jährigen gilt. Schon in der Gruppe der 31 - 4o-jährigen ist der arterielle Sauerstoffpartialdruck auf etwa 85 mmHg gesunken. Er liegt bei den 51 - 6o-jährigen Berufstätigen durchschnittlich nur noch bei 77 mmHg. Doch muß bedacht werden, daß bei den älteren Versuchspersonen in höherem Maße mit Lungenfunktionsstörungen gerechnet werden muß (25). ULMER (1967) gibt ein Minimum für den normalen arteriellen Sauerstoffpartialdruck von 7o mmHg an (4o).

2. Mikroverfahren zur Bestimmung des pH-Wertes, Kohlendioxyddruckes und Standardbikarbonat im arteriellen Blut.

Die Messungen des pH-Wertes, pCO_2-Wertes und Standardbikarbonat wurden mit der Astrup-Mikroausrüstung, Typ AME 1*, vorgenommen.

a) Beschreibung der Apparatur

Die Apparatur wird von einer Glaselektrode, die mittels eines Thermostaten auf einer Temperatur von $38^{\circ} \pm o,1^{\circ}C$ gehalten wird, und einer Kalomelelektrode gebildet. Außerdem setzt sich die Apparatur aus einem in pH-Einheiten geeichten Voltmeter, einem Äquilibrierungsgerät für zwei definierte Kohlensäuredrucke und einer Saugpumpe zusammen. Die Glaselektrode besteht aus einer zu einer Kapillare geformten pH-empfindlichen Glasmembran, in die die zu analysierende Flüssigkeit in

* Radiometer Kopenhagen

einer Menge von 25µl eingesaugt wird. Die Glaselektrode ist von einem Glasmantel, der eine pH-konstante Lösung enthält, umgeben. Während des Meßvorganges steht die zu analysierende Flüssigkeit über eine gesättigte KCL-Lösung mit der Kalomelbezugselektrode in Verbindung. Zwischen der pH-konstanten Lösung und der zu analysierenden Flüssigkeit, die über die pH-empfindliche Glasmembran miteinander in Verbindung stehen, bildet sich eine dem H^+-Ionen-Konzentrationsunterschied entsprechende Potentialdifferenz. Diese Potentialdifferenz wird über die Kalomelbezugselektrode ausgeglichen und auf ein in pH-Einheiten geeichtes Voltmeter übertragen. Eine Meßeinheit entspricht einem pH-Wert von o,o1. Um den aktuellen pH-Wert, den pCO_2-Wert und das Standardbikarbonat im Blut zu bestimmen, benötigt man drei pH-Messungen. Die Äquilibrierungseinrichtung besteht aus zwei Kammern mit einem Füllungsvermögen von 6oµl Blut. Die maschinell geschüttelten Kammern werden von wasserdampfgesättigten CO_2/O_2-Gemischen definierter Konzentration durchströmt (29, 32).

b) Beschreibung des Nomogramms

PETERS (1923) kam zu dem Ergebnis, und BREWIN, GOULD, NASHAT und NEIL (1955) und ASTRUP (1956) wiesen erneut im Experiment nach, daß sich log pCO_2 zum pH-Wert wie eine lineare Funktion verhält. Dieser Tatbestand veranlaßte SIGGAARD-ANDERSEN und ENGEL (196o), ein Säure-Basen - Blut pH-log pCO_2-Nomogramm zu entwickeln. Die Steigung der Geraden nimmt analog zur Hämoglobinkonzentration zu. Dagegen wies ASTRUP (1957) nach, daß die Steigung der Geraden von normalen Konzentrationsänderungen der Plasmaproteine unabhängig ist. Bei Änderungen der metabolischen Säure-Basen-Verhältnisse wird die Gerade parallel verschoben. Um den tatsächlichen Partialdruck für Kohlendioxyd - gemessen in mmHg - und Standardbikarbonat -

gemessen in mäq/l - dem Nomogramm zu entnehmen, benötigt man drei pH-Werte:

den tatsächlichen pH-Wert und zwei pH-Werte bei verschieden definierten Kohlendioxydkonzentrationen (33).

Dargestellt wird das Nomogramm in Abb. 2, sowie ebenfalls eine pH/log pCO_2-Gerade für eine Blutprobe. Die Punkte A bzw. B sind identisch mit einem pH-Wert von 7,3o nach Äquilibrierung bei pCO_2 = 6o mmHg bzw. mit einem pH-Wert von 7,5o nach Äquilibrierung bei pCO_2 = 2o mmHg. Die pH/log pCO_2-Funktion ist die Gerade durch die Punkte A und B. Um den tatsächlichen pCO_2 zu berechnen, sucht man den pH-Wert auf der pH/log pCO_2-Geraden, der dem tatsächlichen pH-Wert entspricht, und entnimmt dem Nomogramm den dazugehörenden pCO_2-Wert (Punkt D: aktueller pCO_2 = 34,8 mmHg). Der reduzierte Wasserstoff-Wert von HASSELBALCH (1916) (33) - hier ein pH-Wert von 7,38 - ergibt sich aus dem Schnittpunkt der Linie für pCO_2 = 4o mmHg (Punkt C) mit der pH/log pCO_2-Geraden der entsprechenden Blutprobe. Auf der Linie für pCO_2 = 4o mmHg wird die Standardbikarbonatkonzentration abgelesen. Das Standardbikarbonat ist die Bikarbonatkonzentration im Plasma des bei einem pCO_2 von 4o mmHg und mit Sauerstoff zur vollen Sättigung des Hämoglobins äquilibrierten Blutes.

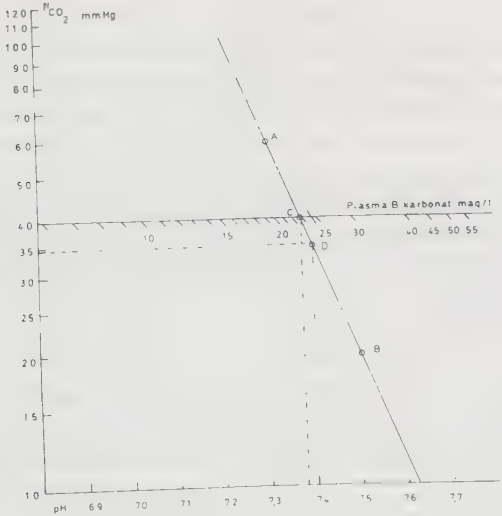


Abb. 2

Das Säure/Basen-Blut pH-log pCO_2-Nomogramm

c) Fehlerbreite

SIGGAARD-ANDERSEN, ENGEL, JØRGENSEN und ASTRUP (1960) geben die Fehlerbreite bei der Bestimmung des tatsächlichen pH-Wertes mit einer Standardabweichung von 0,006 pH-Einheiten an. Der pH-Wert zeigt nach Äquilibrierung eine Standardabweichung von 0,004 pH-Einheiten. Die Präzision der aktuellen pCO_2-Messung ist vom jeweiligen Wert abhängig, kann aber mit einem Schwankungskoeffizienten von ± 2% angegeben werden. Die Standardabweichung des Standardbikarbonat wurde von oben genannten Autoren mit einem Wert von 0,3 mäq/l registriert. Im alkalischen Bereich ist die Standardabweichung geringfügig höher als im sauren Bereich. Diese Fehlerbreite bezieht sich auf ein Nomogramm, bei der 0,1 pH-Einheit = 25 mmHg auf der Abszisse und der ein pCO_2-Wert von 10 - 100 mmHg 250 mmHg auf der Ordinate entspricht (32).

d) Normalwerte

Es gibt unterschiedliche Faktoren, die den Säure-Basen-Haushalt beeinflussen. Außer pathologischen Bedingungen sind physiologische Anpassungsvorgänge von entscheidender Bedeutung. Die Schwankungen der Normalwerte des arteriellen pH-Wertes wurden von verschiedenen Autoren unterschiedlich weitgefaßt. So gaben SHOCK und HASTINGS (1934) einen mittleren pH-Wert von 7,402 ± 0,087 an; DILL und Mitarbeiter (1940), 7,381 ± 0,030; GIBBS und Mitarbeiter (1942) 7,420 ± 0,016 (29). ASTRUP, JØRGENSEN, SIGGAARD-ANDERSEN und ENGEL (1960) berichteten über folgende Normalwerte bzw. normale 95%-Bereiche im arteriellen Blut:

pH: 7,35 - 7,43; pCO_2: 34 - 45 mmHg;

Standardbikarbonat: 21,3 - 24,8 mäq/l (2)

3. Versuchsablauf

Es wurden bei 42 Patienten direkt postoperativ im Aufwachraum die arteriellen Blutgase bestimmt, der Blutdruck mit einem Sphygmomanometer nach Riva-Rocci (Standardmanchette von 14 cm Breite) gemessen und die Pulsfrequenz manuell mit einer Stoppuhr ausgezählt.

Zur Gewinnung der arteriellen Blutproben wurde die Arteria radialis mit einer Arterienverweilkanüle perkutan punktiert. Die Technik der Blutentnahme wurde bereits auf Seite 16 beschrieben.

Alle Patienten wurden 3o Minuten vor der Narkoseeinleitung mit o,5 mg Atropin, 1 mg/kg Körpergewicht Pethidin und 1 mg/kg Körpergewicht Promethazin in intramuskulärer Form praemediziert. Jedoch bei einem Gewicht über 5o kg wurde nur eine Maximaldosis von 5o mg Pethidin und 5o mg Promethazin verabreicht. Die Narkose wurde mit Thiopental 3-4 mg/kg Körpergewicht intravenös eingeleitet, und zur Ermöglichung einer Intubation wurde das depolarisierende Muskelrelaxans Succinylcholin in einer Dosierung von 1 mg/kg bis zu einer Maximaldosis von 1oo mg - intravenös injiziert. Die Narkose wurde mit Halothan in einer Konzentration von o,3 - 1,o Vol.% und mit einem Stickoxydul-Sauerstoffgemisch von 3 l/Min. in einem Verhältnis von 2 : 1 aufrechterhalten. Für die Langzeitrelaxation wurde das Muskelrelaxans d-Tubocurarin bzw. sein Allylderivat in einer Dosierung, die von der Operationsdauer abhing, verwendet. Die Beatmung erfolgte kontrolliert maschinell mit dem Spiromat[1] oder dem Pulmomat[2] in Form einer intermittierenden Überdruckbeatmung mit einem Inspirationsdruck von

---

1) und 2) Dräger Lübeck

maximal 15 cm H_2O. Das erforderliche Atemzugvolumen wurde bei einer Atemfrequenz von 15/Min. dem Radford-Diagramm entnommen (28). Dieses Atemzugvolumen wurde um 2o% vergrößert, um mit Sicherheit eine Hypoventilation auszuschließen. Zwei Patienten wurden kontrolliert manuell beatmet. Die Wirkung der Muskelrelaxantien vom Typ des Curare wurde am Ende der Narkose durch den Cholinesterasehemmstoff Pyridostigmin in einer Dosierung von 5 mg in Form einer intravenösen Applikation antagonisiert. Eine auf das Pyridostigmin zurückführende Bradykardie wurde durch eine intravenöse Injektion von o,25 - o,5 mg Atropin zur Normfrequenz zurückgeführt. Während der Operation auftretende Flüssigkeitsverluste wurden durch Infusion einer Elektrolytgrundlösung Sterofundin[3)], einer Elektrolytgrundlösung, die zusätzlich 5% Fruktose enthält, und Plasmaexpandern auf Dextran- oder Gelantinebasis ersetzt. Nach erfolgter Extubation kamen die Patienten in den Aufwachraum.

Dort begann sofort der eigentliche Versuch mit der Entnahme des Ausgangswertes für die arteriellen Blutgasanalysen, der Messung des arteriellen Blutdruckes sowie der Pulsfrequenz. Anschließend erfolgte im einfachen Blindversuch die erste intravenöse Injektion von 3o mg Pentazocin bzw. Placebo in Form von physiologischer Kochsalzlösung. Von den 42 Patienten erhielten je 21 Patienten 3o mg Pentazocin bzw. Placebo. Fünf Minuten später wurde erneut eine arterielle Blutprobe entnommen, der Blutdruck und die Pulsfrequenz bestimmt. Gleich darauf erfolgte die 2. intravenöse Injektion von 3o mg Pentazocin bzw. Placebo. Die Zeitspanne von 5 Minuten nach der Injektion für die Blutabnahme wurde - wie bereits in der Einleitung auf Seite 1 beschrieben - aus folgendem

---

* 3) B.Braun Melsungen

Grund gewählt, denn die atem- und kreislaufdepressorischen Wirkungen erreichen nach 5 Minuten ihr Maximum. Weitere 5 Minuten nach der 2. Injektion erfolgte die 3. Blutentnahme, und die Messungen des Kreislaufes wurden wie beschrieben durchgeführt. Dann erfolgte die letzte Injektion von Pentazocin und Placebo mit der gleichen Dosierung wie die vorangegangenen. 15 und 25 Minuten nach der Entnahme des Ausgangswertes wurde die 4. und 5. arterielle Blutprobe entnommen. Der Blutdruck und die Pulsfrequenz wurden zu den gleichen Zeiten gemessen. Nach Beendigung des Versuches wurde die Arterienverweilkanüle aus der Arteria radialis entfernt und die Punktionsstelle mit einem Druckverband versehen. Die Blutproben wurden in Eiswasser aufbewahrt und anschließend mittels des Astrupgerätes Ame 1 der pO_2, der tatsächliche pH und die pH-Werte nach Äquilibrierung mit zwei unterschiedlichen CO_2-Partialdrucken bestimmt. Die übrigen Säure-Basenwerte wurden dem Nomogramm nach SIGGAARD-ANDERSEN und ENGEL entnommen.

C. ERGEBNISSE

1. Bemerkungen über das Patientengut

Das Patientengut wurde aufgeteilt in 22 Patienten, die sich einem extraabdominalen Eingriff unterzogen hatten, und 2o Patienten, die intraabdominal operiert wurden. Die Gruppe der extraabdominalen Eingriffe umfaßt die Patienten 1 bis 22. Davon erhielten die Patienten 1 bis 11 drei intravenöse Injektionen von je 3o mg Pentazocin und die Patienten 12 bis 22 drei intravenöse Injektionen von physiologischer Kochsalzlösung.

Bei der Gruppe der intraabdominalen Eingriffe erhielten die Patienten 23 bis 32 Pentazocin bzw. 33 bis 42 Placebo.

Die individuellen Daten der untersuchten Patienten - Alter, Gewicht und Hämoglobingehalt - verteilen sich, wie aus den nachfolgenden Tabellen und Abbildungen zu entnehmen ist, innerhalb der einzelnen Gruppen wie folgt:

Tabelle 2 (a und b)

22 Patienten mit extraabdominalen Eingriffen, die postoperativ intravenös 3 x 3o mg Pentazocin (a) bzw Placebo (b) erhielten.

	Patient	Geschlecht	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Hämoglobin (g %)	Art der Eingriffe
a)	1	weibl.	47	7o	13,1	Strumektomie
	2	weibl.	36	62	13,5	Pilonidalfistelentfernung
	3	männl.	58	84	16,1	Saphena-Bypass
	4	männl.	26	62	15,1	Cystenausräumung d.Unterkiefers
	5	weibl.	21	58	13,5	Neurinomentf. unt. LWS u.ob. HWS
	6	männl.	43	72	15,2	Nucleotomie
	7	männl.	46	74	16,2	Kieferwinkeltumor Probeexcision
	8	männl.	33	85	15,o	Nucleotomie
	9	männl.	31	85	15,6	Tonsillektomie
	1o	männl.	21	7o	15,1	Ureterotomie
	11	männl.	57	85	14,6	Prostatektomie
b)	12	männl.	34	8o	15,2	Ureterotomie
	13	männl.	52	63	14,6	Saphena-Bypass
	14	männl.	63	75	15,2	Radikalop. der Kieferhöhle
	15	männl.	63	66	13,o	Saphena-Bypass
	16	weibl.	53	7o	14,2	Glaukom
	17	männl.	6o	66	16,8	Carotisstenose Thrombendarteriektomie
	18	weibl.	67	49	13,9	Glaukom
	19	männl.	31	61	15,6	Halstumor Probeexcision
	2o	männl.	46	74	16,2	Neck diss. und Unterkieferteilresekt.
	21	weibl.	48	8o	18,3	Stapedektomie
	22	männl.	48	66	14,4	Tumorexcision d.Wange mit plast.Deckung

Tabelle 3 (a und b)

2o Patienten mit intraabdominalen Eingriffen, die postoperativ intravenös 3 x 3o mg Pentazocin (a) bzw. Placebo (b) erhielten.

	Patient	Geschlecht	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Hämoglobin (g %)	Art der Eingriffe
	23	männl.	32	9o	18,4	Gastrotomie
a)	24	männl.	57	65	12,9	Aorto-femoraler Bypass
	25	männl.	57	6o	11,9	Probelaparotomie
	26	weibl.	44	54	14,2	Cholecystektomie
	27	männl.	56	64	15,2	Probelaparotomie
	28	männl.	36	83	14,5	Cholecystektomie
	29	weibl.	44	87	13,7	Cholecystektomie
	3o	männl.	44	75	15,2	Cholecystektomie
	31	weibl.	55	5o	16,1	Cholecystektomie
	32	weibl.	55	83	15,6	Cholecystektomie
	33	männl.	75	66	16,4	Billroth II
b)	34	weibl.	56	77	14,5	Cholecystektomie
	35	weibl.	6o	72	13,6	Aorto-femoraler Bypass
	36	männl.	32	71	12,6	Vagotomie u.Pyloroplastik
	37	männl.	73	66	14,6	Probelaparotomie
	38	weibl.	51	61	13,1	Cholecystektomie
	39	männl.	39	63	15,5	Vagotomie u.Pyloroplastik
	4o	männl.	41	57	16,2	Gastroenterostomie
	41	männl.	47	73	13,7	bei Cardianeoplasma e.Endoprothese
	42	weibl.	5o	68	13,4	Aorto-bifemoraler Bypass

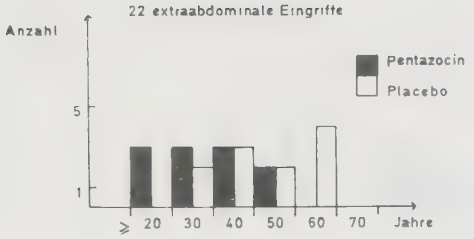


Abb 3

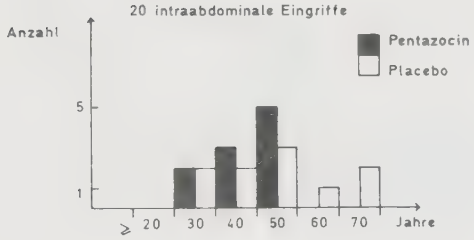


Abb 4

Abb. 3 und 4

Altersverteilung bei 22 extraabdominalen bzw. 2o intraabdominalen Eingriffen.

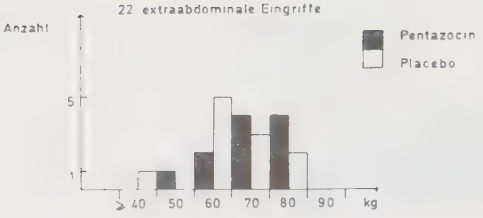


Abb 5

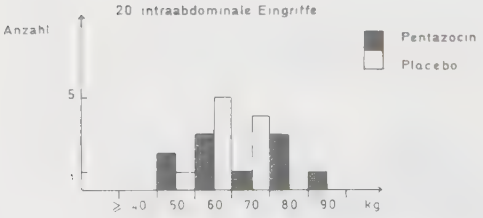


Abb 6

Abb. 5 und 6

Gewichtsverteilung bei 22 extraabdominalen bzw. 20 intraabdominalen Eingriffen.

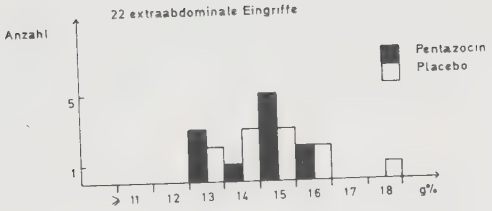


Abb 7

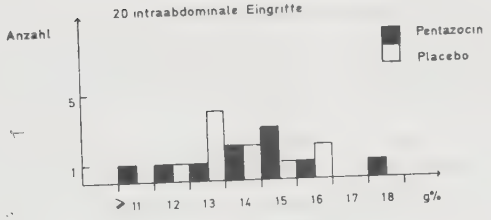


Abb 8

Abb. 7 und 8

Verteilung des Hämoglobingehaltes bei 22 extra-abdominalen bzw. 2o intraabdominalen Eingriffen.

2. Meßdaten der Patienten bei postoperativer Injektion von Pentazocin bzw. Placebo nach extraabdominalen bzw. intraabdominalen Eingriffen einzeln nach Parametern und Gruppen betrachtet.

Im folgenden Teil werden die Ergebnisse der zu untersuchenden Parameter für die einzelnen Gruppen gesondert dargelegt.

a) Die Gruppe von 11 Patienten, die nach extraabdominalen Eingriffen postoperativ 3 x 3o mg Pentazocin erhielt.

Sauerstoffpartialdruck:

Zuerst soll die Entwicklung des Sauerstoffpartialdruckes bei 11 Patienten, die postoperativ nach extraabdominalen Eingriffen 3 x 3o mg Pentazocin in fünfminütigen Abständen erhielten, beschrieben werden.

Zu Beginn des Versuches ergab der Ausgangswert folgende Verteilung der Patienten:

8 Patienten befinden sich im Normbereich, d.h. oberhalb von 7o mmHg. Bei 3 Patienten ergaben die Analysen Sauerstoffpartialdrucke zwischen 6o und 69 mmHg. Nach intravenöser Applikation von 3o mg Pentazocin reagieren 1o der 11 Patienten mit einer pO_2-Reduktion; die Reduktion betrug maximal 18 mmHg (bei 3 Patienten). Der Abfall änderte sich auch nach der 3. Injektion nicht wesentlich. 6 der 11 Patienten erlangten nach 25 Minuten nicht wieder den Ausgangswert. Dieser Abfall des Sauerstoffpartialdruckes ist nur bei einem Patienten (Nr. 8) als bedenklich zu bewerten. Der 33-jährige Patient zeigte zu Beginn des Versuches nach einer Nucleotomie einen arteriellen pO_2-Wert von 62 mmHg; anamnestisch und klinisch waren keine pulmonalen oder kardialen Veränderungen bekannt. Der pO_2-Wert dieses Patienten erreichte mit 44 mmHg

nach der 2. und 3. Injektion sein Minimum, um nach der 25. Minute des Versuches den Ausgangswert annähernd zu erreichen. Die arithmetischen Mittelwerte der 11 Patienten zeigen bis zur 1o. Minute nach der 2. Injektion eine sinkende Tendenz. Wie die Abbildung 9 demonstriert, bleibt diese Tendenz bis zur 15. Minute des Versuches bestehen, um sich gegen Ende der Untersuchung abzuschwächen.

Kohlensäurepartialdruck:

Der arterielle Kohlensäurepartialdruck lag bei den 11 zu untersuchenden Patienten anfangs zwischen Werten von 28,5 und 58 mmHg. 2 Patienten wiesen über der Norm liegende pCO_2-Werte und 2 Patienten unter der Norm (34 - 45 mmHg) liegende Werte auf. Nur die beobachteten Ergebnisse einer Patientin (Nr. 2) - einschließlich des Ausgangswertes - blieben während des gesamten Versuchsablaufes ständig erhöht. Die dreimalige Injektion von Pentazocin führte bei den einzelnen Patienten zu keinem deutlichen pCO_2-Anstieg. Auch die Kurve der arithmetischen Mittelwerte verläuft abwechselnd ansteigend und abfallend (Abb. 9).

pH-Wert:

Die pH-Werte von 6 Patienten wurden vom Normbereich (7,35 - 7,43) eingeschlossen. 4 Patienten zeigten eine leichte Acidose, ein Patient eine leichte Alkalose. Nach intravenöser Injektion von 3o mg Pentazocin kam es bei 6 Patienten zu einem Absinken des pH-Wertes um maximal o,o4 pH-Einheiten. Von den Patienten, die bereits zu Beginn des Versuches eine Acidose aufwiesen, reagierte nur der Patient Nr. 8 mit einer verstärkten Acidose. Der Trend zu einem weiteren Absinken des pH war bei 5 Patienten nach 15 Minuten am ausgeprägtesten. Die pH-Werte von 2 weiteren Patienten sanken erst mit der 25. Minute deutlich ab. Ähnlich verläuft die Kurve der arithmetischen Mittelwerte, wie aus Abb. 1o ersichtlich ist.

Standardbikarbonat:

Die Ausgangswerte für Standardbikarbonat verhielten sich unterschiedlich. Die Spannweite, d.h. die Differenz zwischen dem kleinsten und dem größten Wert, umfaßte Beobachtungen für Standardbikarbonat von 18,5 - 35,5 mäq/l. Bei dieser hohen Schwankungsbreite lagen 7 Patienten unterhalb des mit 21,3 - 24,8 mäq/l angegebenen Normbereiches, aber nur 2 Patienten innerhalb des Normbereiches, während 2 Patienten eine erhöhte Standardbikarbonatkonzentration aufwiesen. Direkt nach der 1. Injektion kam es zu keiner bedeutenden Veränderung. Jedoch nach der 2. Injektion zeigten die entsprechenden Eregnisse von 6 Patienten eine sinkende Tendenz, die sich trotz einer 3. Injektion nach der 15. und 25. Minute - bezogen auf den Versuchsbeginn - abschwächte. Bei dem bereits erwähnten Patienten Nr. 8 wurde mit 17,6 mäq/l nach 1o Minuten der niedrigste Standardbikarbonatwert beobachtet, der in der 25.Minute wenig unter dem bereits reduzierten Ausgangswert von 2o,4 mäq/l lag. Dieses Verhalten ist mit einer metabolischen Acidose in Einklang zu bringen, die nur ungenügend respiratorisch kompensiert und mit einem ebenfalls verminderten Sauerstoffpartialdruck verbunden war. Die in Abb. 1o dargestellten Mittelwerte spiegeln ebenso die oben beschriebene Tendenz wieder.

Kreislauf:

Das Kreislaufverhalten zeigte in Bezug auf den systolischen, diastolischen Blutdruck und die Pulsfrequenz keinerlei Veränderungen.

nach der 2. und 3. Injektion sein Minimum, um nach der 25. Minute des Versuches den Ausgangswert annähernd zu erreichen. Die arithmetischen Mittelwerte der 11 Patienten zeigen bis zur 1o. Minute nach der 2. Injektion eine sinkende Tendenz. Wie die Abbildung 9 demonstriert, bleibt diese Tendenz bis zur 15. Minute des Versuches bestehen, um sich gegen Ende der Untersuchung abzuschwächen.

Kohlensäurepartialdruck:

Der arterielle Kohlensäurepartialdruck lag bei den 11 zu untersuchenden Patienten anfangs zwischen Werten von 28,5 und 58 mmHg. 2 Patienten wiesen über der Norm liegende pCO_2-Werte und 2 Patienten unter der Norm (34 - 45 mmHg) liegende Werte auf. Nur die beobachteten Ergebnisse einer Patientin (Nr. 2) - einschließlich des Ausgangswertes - blieben während des gesamten Versuchsablaufes ständig erhöht. Die dreimalige Injektion von Pentazocin führte bei den einzelnen Patienten zu keinem deutlichen pCO_2-Anstieg. Auch die Kurve der arithmetischen Mittelwerte verläuft abwechselnd ansteigend und abfallend (Abb. 9).

pH-Wert:

Die pH-Werte von 6 Patienten wurden vom Normbereich (7,35 - 7,43) eingeschlossen. 4 Patienten zeigten eine leichte Acidose, ein Patient eine leichte Alkalose. Nach intravenöser Injektion von 3o mg Pentazocin kam es bei 6 Patienten zu einem Absinken des pH-Wertes um maximal o,o4 pH-Einheiten. Von den Patienten, die bereits zu Beginn des Versuches eine Acidose aufwiesen, reagierte nur der Patient Nr. 8 mit einer verstärkten Acidose. Der Trend zu einem weiteren Absinken des pH war bei 5 Patienten nach 15 Minuten am ausgeprägtesten. Die pH-Werte von 2 weiteren Patienten sanken erst mit der 25. Minute deutlich ab. Ähnlich verläuft die Kurve der arithmetischen Mittelwerte, wie aus Abb. 1o ersichtlich ist.

Standardbikarbonat:

Die Ausgangswerte für Standardbikarbonat verhielten sich unterschiedlich. Die Spannweite, d.h. die Differenz zwischen dem kleinsten und dem größten Wert, umfaßte Beobachtungen für Standardbikarbonat von 18,5 - 35,5 mäq/l. Bei dieser hohen Schwankungsbreite lagen 7 Patienten unterhalb des mit 21,3 - 24,8 mäq/l angegebenen Normbereiches, aber nur 2 Patienten innerhalb des Normbereiches, während 2 Patienten eine erhöhte Standardbikarbonatkonzentration aufwiesen. Direkt nach der 1. Injektion kam es zu keiner bedeutenden Veränderung. Jedoch nach der 2. Injektion zeigten die entsprechenden Eregnisse von 6 Patienten eine sinkende Tendenz, die sich trotz einer 3. Injektion nach der 15. und 25. Minute - bezogen auf den Versuchsbeginn - abschwächte. Bei dem bereits erwähnten Patienten Nr. 8 wurde mit 17,6 mäq/l nach 1o Minuten der niedrigste Standardbikarbonatwert beobachtet, der in der 25.Minute wenig unter dem bereits reduzierten Ausgangswert von 2o,4 mäq/l lag. Dieses Verhalten ist mit einer metabolischen Acidose in Einklang zu bringen, die nur ungenügend respiratorisch kompensiert und mit einem ebenfalls verminderten Sauerstoffpartialdruck verbunden war. Die in Abb. 1o dargestellten Mittelwerte spiegeln ebenso die oben beschriebene Tendenz wieder.

Kreislauf:

Das Kreislaufverhalten zeigte in Bezug auf den systolischen, diastolischen Blutdruck und die Pulsfrequenz keinerlei Veränderungen.

b) Die Gruppe von 11 Patienten, die nach extraabdominalen Eingriffen postoperativ dreimal Placebo erhielt.

Sauerstoffpartialdruck:

In der ebenfalls 11 Patienten umfassenden Gruppe, der nach extraabdominalen Eingriffen postoperativ dreimal Kochsalzlösung injiziert wurde, hatten 8 der 11 Patienten einen Ausgangswert des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes, der 7o mmHg unterschritt. Während des Versuchsablaufes konnten bei 5 Patienten keine wesentlichen Veränderungen registriert werden. Die pO_2-Werte der übrigen Patienten stiegen nur geringfügig an.

Kohlensäurepartialdruck:

Die Ausgangswerte des Kohlensäurepartialdruckes von 6 Patienten lagen im Normbereich. Im Verlauf der Untersuchungen kam es zu einem leichten Absinken des pCO_2. Die Schwankungen der analysierten Werte blieben innerhalb des Normbereiches. Eine fallende Tendenz zeigt sich auch in der Kurve der Mittelwerte (Abb. 9).

pH-Wert:

Parallel zum fallenden pCO_2 kam es zu einem Anstieg der pH-Werte - auch aus der graphischen Darstellung (Abb.1o) ersichtlich.

Standardbikarbonat:

Beim Standardbikarbonat ergaben sich keine wesentlichen Veränderungen.

Kreislauf:

Abb. 11 beschreibt anhand der Darstellungen geringe Blutdruck- bzw. Pulsfrequenzschwankungen.

Tabelle 4

Postoperative Veränderungen des pO_2, pCO_2, pH und Standardbikarbonat im arteriellen Blut sowie Veränderungen der Herzfrequenz, des systolischen und diastolischen Blutdruckes bei 11 Patienten mit extraabdominalen Eingriffen nach intravenöser Injektion von 3 x 3o mg Pentazocin.

pO_2 mmHg

	1.Inj.	2.Inj.	3.Inj.		
Pat.Nr.	0 Min.↓	5 Min.↓	1o Min.↓	15 Min.	25 Min.
1	82	64	7o	82	88
2	8o	62	64	64	68
3	6o	5o	5o	58	64
4	74	68	7o	7o	6o
5	1o4	88	9o	92	9o
6	86	1o4	8o	64	8o
7	66	62	64	64	64
8	62	54	44	44	6o
9	82	76	74	7o	7o
1o	1oo	94	74	72	8o
11	8o	66	7o	66	74
$\bar{x}$	8o	72	68	68	73
s	± 13	± 16	± 12	± 12	± 1o

Fortsetzung der Tabelle 4

pCO_2 mmHg

Pat.Nr.	1.Inj. 0 Min.↓	2.Inj. 5 Min.↓	3.Inj. 1o Min.↓	15 Min.	25 Min.
1	4o	42	39	4o	31,5
2	58	61	47,5	57	56
3	28,5	4o	39	42	3o,5
4	5o	46	3o,5	33,5	36
5	29,5	34,5	34	31,5	35
6	38,5	34,5	33	39	37,5
7	35	37	3o,5	55	46
8	43	49	41	43	37,5
9	39	4o	39,5	41	43,5
1o	37	41	35,5	43	4o
11	39	41	41	45	44
$\bar{x}$	39,8	42,4	37,3	42,7	39,7
s	± 3,9	± 7,2	± 4,9	± 7,4	± 7,o

pH

1	7,3o	7,32	7,31	7,3o	7,33
2	7,36	7,32	7,32	7,34	7,34
3	7,37	7,31	7,3o	7,27	7,29
4	7,48	7,42	7,43	7,41	7,39
5	7,37	7,36	7,35	7,37	7,36
6	7,4o	7,46	7,43	7,38	7,39
7	7,37	7,35	7,34	7,28	7,31
8	7,31	7,28	7,26	7,28	7,33
9	7,36	7,33	7,33	7,33	7,3o
1o	7,31	7,31	7,32	7,28	7,3o
11	7,34	7,34	7,33	7,31	7,32
$\bar{x}$	7,36	7,35	7,34	7,32	7,33
s	± o,o5	± o,o5	± o,o5	± o,o5	± o,o3

Fortsetzung der Tabelle 4

Bi mäq/l

Pat.Nr.	1.Inj. 0 Min.↓	2.Inj. 5 Min.↓	3.Inj. 1o Min.↓	15 Min.	25 Min.
1	19	2o,5	19	19	17,8
2	27,5	25	22	24	24,5
3	19	19,5	18,6	18	2o,3
4	35,5	27,6	22	22,6	22,5
5	18,5	19,7	19	19,5	2o,5
6	23,8	25	22,8	22,8	22,4
7	21	2o,7	18,7	22	21,2
8	2o,4	2o,7	17,6	18,6	2o
9	22	2o,7	2o,4	2o,7	2o
1o	18,8	2o	18,5	19,4	19,1
11	2o,8	21,5	2o,8	2o,8	21,5
$\bar{x}$	22,4	21,9	2o,o	2o,7	2o,9
s	± 4,9	± 2,6	± 1,7	± 1,9	± 1,7

Pulsfrequenz/min.

1	8o	76	8o	76	8o
2	8o	64	68	76	76
3	76	8o	72	8o	8o
4	76	88	92	96	1oo
5	92	88	88	84	84
6	76	84	76	72	92
7	68	72	76	68	68
8	92	72	76	72	72
9	96	8o	92	96	1oo
1o	76	92	88	8o	84
11	8o	84	8o	8o	8o
$\bar{x}$	81	8o	81	8o	83
s	± 8	± 8	± 8	± 9	± 1o

Fortsetzung der Tabelle 4

RR syst. mmHg

Pat.Nr.	1.Inj. 0 Min.↓	2.Inj. 5 Min.↓	3.Inj. 1o Min.↓	15 Min.	25 Min.
1	11o	12o	13o	12o	12o
2	95	95	1oo	1oo	1o5
3	13o	12o	13o	14o	14o
4	12o	12o	115	115	115
5	11o	115	115	12o	13o
6	13o	13o	13o	13o	13o
7	11o	12o	115	125	12o
8	12o	12o	13o	125	14o
9	12o	12o	13o	13o	14o
1o	13o	12o	12o	12o	12o
11	12o	13o	145	145	14o
$\bar{x}$	12o	12o	125	125	13o
s	± 11	± 9	± 12	± 12	± 12

RR diast. mmHg

1	8o	8o	9o	7o	7o
2	65	65	65	7o	7o
3	8o	8o	8o	8o	8o
4	8o	8o	8o	95	95
5	7o	7o	7o	75	8o
6	8o	8o	8o	8o	8o
7	7o	8o	75	8o	8o
8	8o	8o	8o	8o	75
9	9o	8o	9o	8o	9o
1o	7o	75	75	75	75
11	8o	8o	8o	85	8o
$\bar{x}$	75	75	8o	8o	8o
s	± 7	± 5	± 7	± 7	± 7

Tabelle 5

Postoperative Veränderungen des pO_2, pCO_2, pH und Standardbikarbonat im arteriellen Blut sowie Veränderungen der Herzfrequenz, des systolischen und diastolischen Blutdruckes bei 11 Patienten mit extraabdominalen Eingriffen nach intravenöser Injektion von Placebo.

pO_2 mmHg

	1.Inj.	2.Inj.	3.Inj.		
Pat.Nr.	0 Min.↓	5 Min.↓	1o Min.↓	15 Min.	25 Min.
12	11o	94	94	92	9o
13	68	72	9o	9o	1oo
14	6o	6o	58	7o	6o
15	62	6o	6o	58	6o
16	52	6o	6o	7o	66
17	68	62	58	58	6o
18	56	68	68	64	62
19	88	76	82	9o	9o
2o	66	67	66	67	69
21	58	64	74	7o	7o
22	74	72	74	7o	76
$\bar{x}$	69	69	71	73	73
s	± 16	± 1o	± 12	± 12	± 14

Fortsetzung der Tabelle 5

pCO_2 mmHg

Pat.Nr.	1.Inj. 0 Min.↓	2.Inj. 5 Min.↓	3.Inj. 1o Min.↓	15 Min.	25 Min.
12	51	54	44	5o	46
13	37,5	42	48	41	36
14	4o	4o	36,5	38	37
15	45	39	41	36,5	4o
16	48	46	37	39,5	33
17	39	39	42	37,5	38
18	42	47	42	42,5	47
19	49	38,5	56	3o	32,5
2o	29	3o,5	34,5	34	33,5
21	35	42	35,3	39	37
22	69	58	4o	44	32,5
$\bar{x}$	44,4	43,3	41,5	39,3	37,5
s	± 1o,1	± 7,3	± 6,o	± 5,o	± 4,8

pH

12	7,38	7,37	7,35	7,37	7,37
13	7,38	7,37	7,37	7,4o	7,45
14	7,35	7,34	7,38	7,36	7,36
15	7,4o	7,46	7,44	7,47	7,5o
16	7,28	7,3o	7,35	7,36	7,38
17	7,36	7,36	7,32	7,37	7,35
18	7,31	7,34	7,34	7,34	7,34
19	7,35	7,4o	7,37	7,4o	7,4o
2o	7,41	7,39	7,38	7,38	7,37
21	7,38	7,36	7,37	7,38	7,4o
22	7,34	7,37	7,39	7,39	7,4o
$\bar{x}$	7,36	7,37	7,37	7,38	7,39
s	± o,o4	± o,o4	± o,o3	± o,o3	± o,o5

Fortsetzung der Tabelle 5

Bi mäq/l

Pat.Nr.	0 Min. (1. Inj. ↓)	5 Min. (2. Inj. ↓)	1o Min. (3. Inj. ↓)	15Min.	25 Min.
12	26,5	26,7	22,7	25,5	25
13	21,9	23	24,7	25	25,5
14	21,4	21	21,6	21,2	2o,6
15	24,4	27	26,6	26,6	3o,5
16	19,5	2o,3	2o,5	21,7	2o
17	21	21	2o,5	21,6	21
18	2o,2	22,5	21,5	2o,7	22,8
19	24	23,9	24,8	2o,3	21,5
2o	2o,5	19,5	21	21	2o
21	21,8	22,5	21	22,8	23,5
22	23,5	26,5	23,5	25	21,5
$\bar{x}$	22,2	23,1	22,6	22,9	22,9
s	± 2,o	± 2,5	± 2,o	± 2,1	± 3,o

Pulsfrequenz/min.

12	88	92	76	72	72
13	76	72	8o	8o	76
14	72	76	8o	76	76
15	88	84	96	92	92
16	68	72	72	76	76
17	68	68	72	76	72
18	88	92	88	88	88
19	72	68	68	8o	92
2o	8o	76	76	8o	72
21	68	68	68	68	76
22	1oo	92	8o	76	88
$\bar{x}$	7o	78	78	79	8o
s	± 14	± 1o	± 8	± 6	± 8

Fortsetzung der Tabelle 5

RR syst. mmHg

Pat.Nr.	1.Inj. ↓ 0 Min.	2.Inj. ↓ 5 Min.	3.Inj. ↓ 1o Min.	15 Min.	25 Min.
12	13o	12o	11o	11o	11o
13	16o	135	13o	13o	12o
14	115	12o	13o	12o	13o
15	16o	18o	16o	15o	15o
16	95	11o	1o5	11o	12o
17	13o	12o	125	13o	13o
18	14o	13o	135	14o	14o
19	11o	11o	1o5	11o	1oo
2o	115	125	125	12o	125
21	13o	13o	13o	135	14o
22	115	12o	115	12o	12o
$\bar{x}$	125	125	125	125	125
s	± 19	± 18	± 15	± 13	± 14

RR diast. mmHg

12	8o	9o	8o	8o	8o
13	1oo	85	8o	8o	8o
14	75	8o	8o	8o	8o
15	85	9o	8o	8o	8o
16	6o	6o	65	7o	8o
17	8o	8o	85	8o	85
18	8o	9o	8o	8o	8o
19	75	7o	65	7o	6o
2o	75	75	75	7o	75
21	8o	8o	8o	8o	8o
22	8o	8o	75	8o	8o
$\bar{x}$	8o	8o	75	75	8o
s	± 9	± 9	± 6	± 5	± o

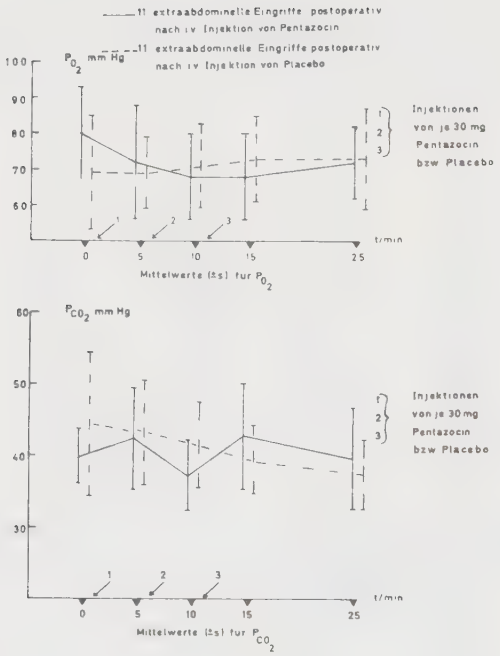


Abb. 9

Postoperative Veränderungen des pO_2 und pCO_2 bei 22 Patienten mit extraabdominalen Eingriffen nach intravenöser Injektion von 3 x 3o mg Pentazocin bzw. Placebo.

Fortsetzung der Tabelle 5

RR syst. mmHg

Pat.Nr.	0 Min. (1.Inj.↓)	5 Min. (2.Inj.↓)	1o Min. (3.Inj.↓)	15 Min.	25 Min.
12	13o	12o	11o	11o	11o
13	16o	135	13o	13o	12o
14	115	12o	13o	12o	13o
15	16o	18o	16o	15o	15o
16	95	11o	1o5	11o	12o
17	13o	12o	125	13o	13o
18	14o	13o	135	14o	14o
19	11o	11o	1o5	11o	1oo
2o	115	125	125	12o	125
21	13o	13o	13o	135	14o
22	115	12o	115	12o	12o
$\bar{x}$	125	125	125	125	125
s	± 19	± 18	± 15	± 13	± 14

RR diast. mmHg

12	8o	9o	8o	8o	8o
13	1oo	85	8o	8o	8o
14	75	8o	8o	8o	8o
15	85	9o	8o	8o	8o
16	6o	6o	65	7o	8o
17	8o	8o	85	8o	85
18	8o	9o	8o	8o	8o
19	75	7o	65	7o	6o
2o	75	75	75	7o	75
21	8o	8o	8o	8o	8o
22	8o	8o	75	8o	8o
$\bar{x}$	8o	8o	75	75	8o
s	± 9	± 9	± 6	± 5	± 6

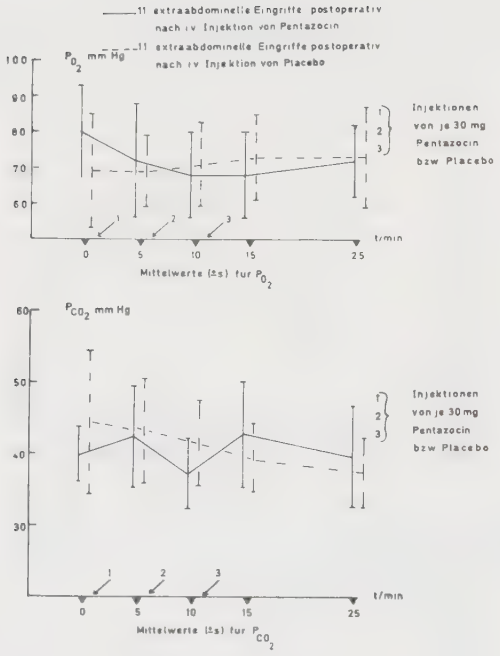


Abb. 9

Postoperative Veränderungen des pO_2 und pCO_2 bei 22 Patienten mit extraabdominalen Eingriffen nach intravenöser Injektion von 3 x 30 mg Pentazocin bzw. Placebo.

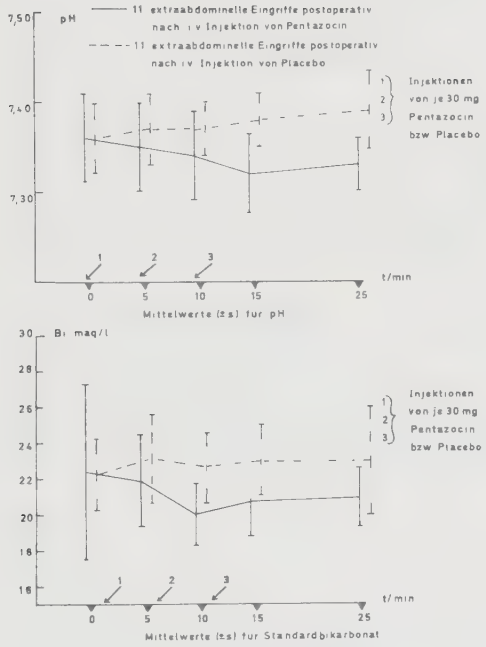


Abb. 1o

Postoperative Veränderungen des pH und Standardbikarbonat bei 22 Patienten mit extraabdominalen Eingriffen nach intravenöser Injektion von 3 x 3o mg Pentazocin bzw. Placebo.

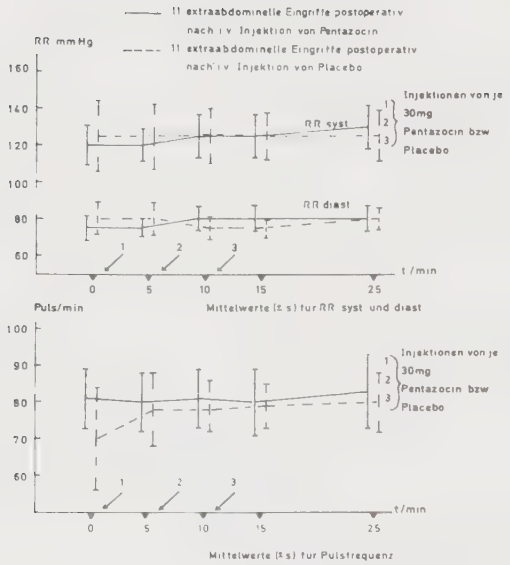


Abb. 11

Postoperative Veränderungen des systolischen und diastolischen Blutdruckes und der Pulsfrequenz bei 22 Patienten mit extraabdominalen Eingriffen nach intravenöser Injektion von 3 x 3o mg Pentazocin bzw. Placebo.

Anschließend an die intraabdominalen Eingriffe wurde einem 1o Patienten umfassenden Kollektiv dreimal 3o mg Pentazocin appliziert. Daraus ergaben sich folgende Resultate:

c) Die Gruppe von 1o Patienten, die nach intraabdominalen Eingriffen 3 x 3o mg Pentazocin erhielt.

Sauerstoffpartialdruck:

Die Ausgangswerte von 7 Patienten dieser Gruppe überschritten 7o mmHg. 5 Minuten nach der 1. Injektion fielen die pO_2-Werte um maximal 18 mmHg ab. Nach der 2. Injektion setzte sich eine gleichbleibend leicht ansteigende Tendenz durch (vgl. auch Abb. 12).

Kohlensäurepartialdruck:

Der Kohlensäurepartialdruck steigt nach 5 Minuten bei 9 Patienten um maximal 1o mmHg, durchschnittlich jedoch nur um 3,4 mmHg. Der weitere Verlauf wurde durch Rückbildungstendenzen zum Ausgangswert beherrscht.

pH-Wert:

Während der ersten 1o Minuten des Versuches waren die pH-Werte bei fast allen Patienten von einem abfallenden Trend gekennzeichnet, der trotz steigender Tendenz nach den folgenden Injektionen bis zum Versuchsende nicht mehr den Ausgangswert erreichte.

Standardbikarbonat:

Die Analysen der Standardbikarbonatgehalte gab generell eine gleichbleibende Tendenz wieder oder aber einen geringfügigen Abfall der Werte.

Kreislauf:

Sowohl bei der Pulsfrequenz als auch bei dem systolischen und diastolischen Blutdruck ließen sich keine Veränderungen feststellen.

d) Die Gruppe von 1o Patienten, die nach intraabdominalen Eingriffen dreimal Placebo erhielt.

Sauerstoffpartialdruck:

In der Gruppe der Patienten, die nach intraabdominalen Eingriffen Placebogaben erhielten, wiesen 5 Patienten anfangs einen pO_2-Wert unter 7o mmHg auf. Während der fünf Blutabnahmen kam es zu keinen wesentlichen Sauerstoffpartialdruckschwankungen.

Kohlensäurepartialdruck:

Der pCO_2-Wert war anfangs im Sinne einer Hyperventilation bei 6 Patienten erniedrigt. Nur 2 Patienten zeigten zu Beginn Anzeichen einer Hypoventilation. Bei den einzelnen Patienten kam es zu mehr oder weniger großen Schwankungen. Doch verstärkte sich zum Ende die Tendenz zur Hyperventilation.

pH-Wert:

Die Ausgangswerte des pH lagen bei 8 Patienten innerhalb des Normbereiches - mit Ausnahme eines Patienten, der eine leichte Alkalose aufwies, die sich im weiteren Verlauf normalisierte. Eine Auswertung der Daten der Patientin Nr. 42 ergab über den gesamten Zeitraum eine Acidose.

Standardbikarbonat:

Das Standardbikarbonatverhalten zeigte bei den einzelnen Patienten ähnlich dem arteriellen pCO_2 und pH starke Schwankungen der Einzelwerte, die sich jedoch weitgehend im Normbereich bewegten. Nur die bereits auf Seite 48 erwähnte Patientin Nr. 42 zeigte gegenüber den anderen Patienten ihrer Gruppe eine erniedrigte Standardbikarbonatkonzentration, die auch nicht durch eine Hyperventilation ausgeglichen werden konnte.

Kreislauf:

Die Untersuchungen des Kreislaufverhaltens der 1o Patienten ließ keine Schlüsse auf Veränderungen im Sinne eines Anstieges oder Abfalls zu - mit Ausnahme der Patientin Nr.42, die eine leichte Hypotonie verbunden mit einer Tachykardie aufwies. Diese Veränderungen der Kreislaufgrößen, die im Sinne einer dekompensierten metabolischen Acidose wahrscheinlich für einen postoperativen Volumenmangel sprechen, deckten sich weitgehend mit den Veränderungen der arteriellen Blutgase und des Säure-Basen-Haushaltes.

Tabelle 6

Postoperative Veränderungen des pO_2, pCO_2, pH und Standardbikarbonat im arteriellen Blut sowie Veränderungen der Herzfrequenz, des systolischen und diastolischen Blutdruckes bei 1o Patienten mit intraabdominalen Eingriffen nach intravenöser Injektion von 3 x 3o mg Pentazocin.

pO_2 mmHg

		1.Inj.	2.Inj.	3.Inj.		
Pat.Nr.	0 Min.↓	5 Min.↓	1o Min.↓	15 Min.	25 Min.
23	8o	62	78	78	78
24	7o	68	86	8o	8o
25	62	58	6o	58	6o
26	78	52	64	66	8o
27	92	78	8o	7o	8o
28	68	7o	68	7o	74
29	64	54	64	64	64
3o	8o	64	62	66	8o
31	72	74	72	72	7o
32	78	78	76	8o	76
$\bar{x}$	74	66	71	7o	74
s	± 9	± 9	± 8	± 7	± 7

Fortsetzung der Tabelle 6

pCO_2 mmHg

Pat.Nr.	1.Inj. 0 Min. ↓	2.Inj. 5 Min. ↓	3.Inj. 1o Min. ↓	15 Min.	25 Min.
23	58,5	65	56	55	56
24	46,5	49	4o	39	42
25	33	37	35,5	42	39,5
26	42	45	46	35	31,5
27	29	39	5o	48	31
28	36,5	4o	41,5	35	35
29	34	41,5	36	36	37
3o	46	41,5	35,5	44	45
31	35,5	39	35,5	36,5	3o,5
32	39	36,5	38	35,5	43
$\bar{x}$	4o	43,4	41,4	4o,6	39,1
s	± 8,2	± 8,o	± 6,8	± 6,4	± 7,5

pH

23	7,4o	7,39	7,4o	7,41	7,39
24	7,31	7,3o	7,3o	7,29	7,3o
25	7,44	7,39	7,38	7,39	7,33
26	7,44	7,35	7,34	7,34	7,38
27	7,41	7,38	7,3o	7,31	7,41
28	7,34	7,32	7,31	7,36	7,36
29	7,36	7,3o	7,31	7,31	7,3o
3o	7,29	7,3o	7,3o	7,3o	7,28
31	7,39	7,37	7,36	7,34	7,38
32	7,34	7,34	7,33	7,35	7,35
$\bar{x}$	7,37	7,34	7,33	7,34	7,35
s	± o,o5	± o,o4	± o,o3	± o,o4	± o,o4

Fortsetzung der Tabelle 6

Bi mäq/l

Pat.Nr.	1.Inj. ↓ 0 Min.	5 Min.	2.Inj. ↓ 10 Min.	3.Inj. ↓ 15 Min.	25 Min.
23	29	29	29	29	28
24	21,2	21,5	19	18,5	19,5
25	23,8	22,5	21,5	23,5	20,2
26	27	22,5	22,5	19,5	20,2
27	20,6	22,5	22,5	23	21,5
28	19,8	20	20	20,3	20
29	20	19,5	18,3	18,3	18
30	20,3	19,5	18,2	20	19,5
31	22,3	22,3	21	20	21
32	20,6	19,8	19,8	19,8	22,5
$\bar{x}$	22,5	21,9	21,2	21,2	21
s	± 3,0	± 2,7	± 3,0	± 3,1	± 2,6

Pulsfrequenz/Min.

23	72	76	76	72	76
24	80	84	84	88	80
25	72	72	84	76	92
26	72	64	64	72	68
27	76	80	84	80	92
28	64	60	64	68	64
29	68	76	76	88	80
30	72	72	76	76	76
31	80	84	84	80	80
32	84	84	80	76	80
$\bar{x}$	74	75	77	78	79
s	± 6	± 8	± 7	± 6	± 8

Fortsetzung der Tabelle 6

RR syst. mmHg

Pat.Nr.	1.Inj. ↓ 0 Min.	2.Inj. ↓ 5 Min.	3.Inj. ↓ 1o Min.	15 Min.	25 Min.
23	115	11o	115	13o	12o
24	115	115	115	11o	12o
25	12o	12o	135	13o	14o
26	14o	12o	12o	12o	12o
27	12o	12o	125	13o	13o
28	13o	115	12o	12o	12o
29	11o	115	12o	13o	12o
3o	15o	13o	14o	14o	14o
31	115	125	12o	12o	12o
32	15o	16o	15o	15o	15o
$\bar{x}$	125	125	125	13o	13o
s	± 14	± 14	± 11	± 11	± 11

RR diast. mmHg

23	8o	75	9o	9o	85
24	75	8o	8o	8o	8o
25	7o	7o	8o	8o	8o
26	8o	8o	7o	8o	8o
27	85	8o	85	8o	9o
28	85	8o	8o	8o	8o
29	8o	8o	8o	8o	8o
3o	9o	9o	8o	8o	8o
31	7o	75	7o	7o	8o
32	8o	8o	8o	75	8o
$\bar{x}$	8o	8o	8o	8o	8o
s	± 6	± 5	± 6	± 5	± 4

Tabelle 7

Postoperative Veränderungen des pO_2, pCO_2, pH und Standardbikarbonat im arteriellen Blut sowie Veränderungen der Herzfrequenz, des systolischen und diastolischen Blutdruckes bei 1o Patienten mit intraabdominalen Eingriffen nach intravenöser Injektion von Placebo.

pO_2

Pat.Nr.	0 Min.	1.Inj. ↓ 5 Min.	2.Inj. ↓ 1o Min.	3.Inj. ↓ 15 Min.	25 Min.
33	5o	58	58	58	58
34	62	64	58	58	6o
35	62	68	64	64	64
36	8o	6o	96	82	8o
37	6o	64	66	64	68
38	72	74	74	74	74
39	84	82	8o	8o	82
4o	58	58	58	6o	66
41	72	72	74	72	8o
42	7o	68	6o	64	64
$\bar{x}$	67	67	69	68	7o
s	± 1o	± 7	± 12	± 8	± 8

Fortsetzung der Tabelle 7

pCO_2 mmHg

Pat.Nr.	0 Min. (1.Inj.)	5 Min. (2.Inj.)	1o Min. (3.Inj.)	15 Min.	25 Min.
33	3o	29,5	4o	31,5	36,5
34	33	31,5	38	38,5	37
35	38	28	34	34	37
36	31,5	34,5	35	4o	38,5
37	33,5	28,4	3o	3o	24,5
38	35	3o,5	32,7	3o,5	33
39	46	44	33,5	3o	39
4o	32,5	43	45	42	44,5
41	3o	29,5	34	33	3o
42	51	5o	51	27,5	37
$\bar{x}$	36,1	34,9	37,3	33,7	35,7
s	± 6,7	± 7,5	± 6,1	± 4,6	± 5,2

pH

33	7,41	7,38	7,35	7,41	7,37
34	7,42	7,41	7,35	7,37	7,35
35	7,36	7,38	7,38	7,37	7,38
36	7,44	7,39	7,39	7,39	7,39
37	7,39	7,41	7,4o	7,42	7,42
38	7,42	7,41	7,44	7,43	7,43
39	7,39	7,38	7,37	7,37	7,37
4o	7,42	7,41	7,4o	7,41	7,39
41	7,41	7,43	7,4o	7,4o	7,41
42	7,29	7,25	7,24	7,32	7,29
$\bar{x}$	7,4o	7,39	7,37	7,39	7,38
s	± o,o4	± o,o5	± o,o5	± o,o3	± o,o4

Fortsetzung der Tabelle 7

Bi mäq/l

Pat.Nr.	1.Inj. 0 Min. ↓	2.Inj. 5 Min. ↓	3.Inj. 1o Min. ↓	15 Min.	25 Min.
33	2o,8	21	21,5	21,5	21,4
34	22,5	21,8	2o,6	22	2o,5
35	21,2	18,2	21	2o,8	22
36	23,8	21,7	22,2	23,8	23,2
37	21,6	21,1	2o,2	21	18,4
38	23,1	2o,9	23,5	21,6	22,5
39	26	24,5	2o,2	19,2	22,2
4o	22,7	26	26,2	25,6	25,4
41	21,5	21,8	21,8	21,5	21,3
42	21	18,5	19	16,6	18
$\bar{x}$	22,4	21,6	21,6	21,4	21,5
s	± 1,5	± 2,2	± 1,9	± 2,3	± 2,1

Pulsfrequenz/Min.

33	72	68	72	76	8o
34	68	68	64	72	76
35	64	64	64	64	64
36	64	64	68	64	6o
37	8o	76	8o	84	8o
38	72	68	76	76	76
39	68	64	68	72	68
4o	88	88	88	88	88
41	92	88	92	96	96
42	88	88	1oo	96	1oo
$\bar{x}$	76	74	77	79	79
s	± 1o	± 1o	± 12	± 11	± 12

Fortsetzung der Tabelle 7

RR syst. mmHg

Pat.Nr.	1.Inj. 0 Min.↓	2.Inj. 5 Min.↓	3.Inj. 1o Min.↓	15 Min.	25 Min.
33	18o	18o	17o	15o	15o
34	12o	115	11o	11o	11o
35	15o	14o	12o	14o	14o
36	13o	12o	125	12o	12o
37	145	15o	145	15o	15o
38	12o	135	13o	13o	13o
39	13o	125	13o	135	13o
4o	16o	14o	135	135	135
41	16o	17o	17o	165	16o
42	13o	13o	12o	11o	11o
$\bar{x}$	145	14o	135	135	135
s	± 19	± 2o	± 19	± 17	± 16

RR diast. mmHg

33	9o	9o	8o	7o	75
34	8o	75	7o	75	75
35	9o	75	8o	8o	75
36	7o	7o	75	7o	7o
37	8o	85	9o	8o	8o
38	7o	8o	8o	8o	8o
39	8o	8o	8o	8o	8o
4o	95	95	95	8o	8o
41	95	95	95	9o	9o
42	95	95	8o	95	95
$\bar{x}$	85	85	85	8o	8o
s	± 9	± 9	± 8	± 7	± 7

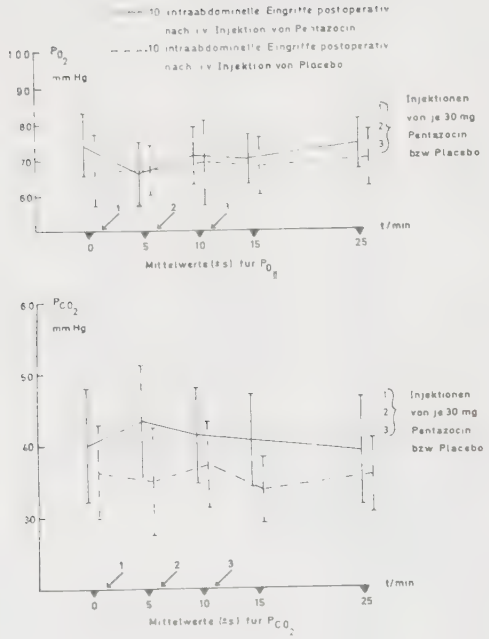


Abb. 12

Postoperative Veränderungen des pO_2 und pCO_2 bei 2o Patienten mit intraabdominalen Eingriffen nach intravenöser Injektion von 3 x 3o mg Pentazocin bzw. Placebo.

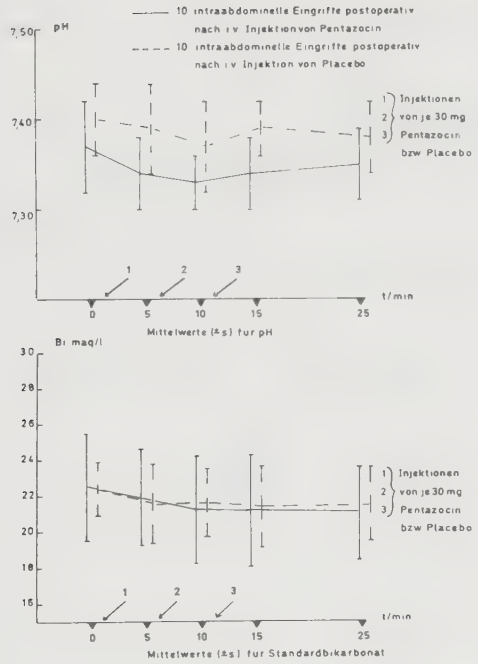


Abb. 13

Postoperative Veränderungen des pH und Standard-bikarbonat bei 2o Patienten mit intraabdominalen Eingriffen nach intravenöser Injektion von 3 x 3o mg Pentazocin bzw. Placebo.

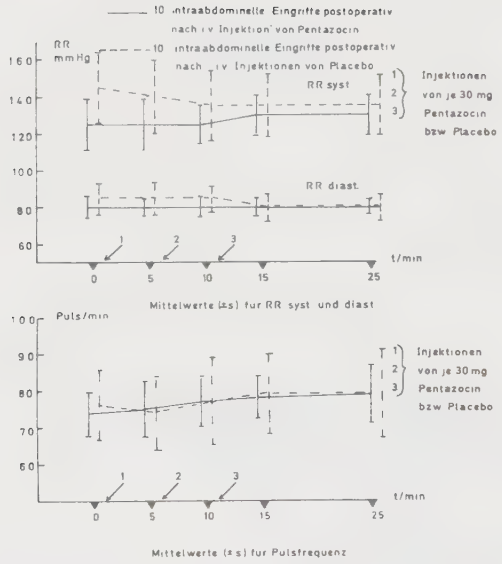


Abb. 14

Postoperative Veränderungen des systolischen und diastolischen Blutdruckes und der Pulsfrequenz bei 2o Patienten mit intraabdominalen Eingriffen nach intravenöser Injektion von 3 x 3o mg Pentazocin bzw. Placebo.

3. Sicherung der Ergebnisse anhand des Wilcoxon-Rangsummen-Tests.

Um die bereits dargelegten Ergebnisse statistisch zu sichern, wurde der Wilcoxon-Rangsummentest für zwei Stichproben verwendet (16).

Es ergab sich, daß die Unterschiede der meisten Blutgaswerte zwischen der Pentazocin- und der Placebogruppe bei den Patienten mit extraabdominalen Eingriffen "überzufällig" waren, während sie bei den Patienten mit intraabdominalen Eingriffen meist im Bereich des Zufalls lagen, also statistisch nicht signifikant waren. Als Signifikanz-Niveau wurde das 10%-Niveau gewählt.

Eine Übersicht über die statistische Signifikanz wird in den Tabellen 8 und 9 gegeben:

Tabelle 8

Postoperative Veränderungen der arteriellen Blutgase und des Säure-Basen-Haushaltes bei 22 Patienten mit extraabdominalen Eingriffen nach intravenöser Injektion von 3 x 3o mg Pentazocin bzw. Placebo.

Parameter	Differenz gegen Ausgangswert (arith.Mittelwerte)	nach der 5.	1o.	15.	25.Min.
pO_2 mmHg	Pentazocingruppe	- 8	- 12	- 12	- 7
	Placebogruppe	± 0	+ 2	+ 4	+ 4
	Signifikanz-Niveau	< 1o%	< 1%	< 1%	< 1o%
pCO_2 mmHg	Pentazocingruppe	+2,6	-2,5	+2,9	-o,1
	Placebogruppe	-1,1	-2,9	-5,1	-6,9
	Signifikanz-Niveau	n.s.	n.s.	< 1o%	n.s.
pH	Pentazocingruppe	-o,o1	-o,o2	-o,o4	-o,o3
	Placebogruppe	+o,o1	+o,o1	+o,o2	+o,o3
	Signifikanz-Niveau	< 1o%	< 5%	< 1%	< 1%
Standard-bikarbonat mäq/l	Pentazocingruppe	-o,5	-2,4	-1,7	-1,5
	Placebogruppe	+o,9	+o,4	+o,7	+o,7
	Signifikanz-Niveau	n.s.	< 2%	< 1o%	n.s.

Anmerkung: n.s. = nicht signifikant

Tabelle 9

Postoperative Veränderungen der arteriellen Blutgase und des Säure-Basen-Haushaltes bei 2o Patienten mit intraabdominalen Eingriffen nach intravenöser Injektion von 3 x 3o mg Pentazocin bzw. Placebo.

Parameter	Differenz gegen Ausgangswert (arith.Mittelwerte)	nach der 5.	1o.	15.	25.Min.
pO_2 mmHg	Pentazocingruppe	- 8	- 3	- 4	± 0
	Placebogruppe	± 0	+ 2	+ 1	+ 3
	Signifikanz-Niveau	<5%	n.s.	n.s.	n.s.
pCO_2 mmHg	Pentazocingruppe	+3,4	+1,4	+o,6	-o,9
	Placebogruppe	-1,2	+1,2	-2,4	-o,4
	Signifikanz-Niveau	<1o%	n.s.	n.s.	n.s.
pH	Pentazocingruppe	-o,o3	-o,o4	-o,o3	-o,o2
	Placebogruppe	-o,o1	-o,o3	-o,o1	-o,o2
	Signifikanz-Niveau	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Standard-bikarbonat mäq/l	Pentazocingruppe	-o,6	-1,3	-1,3	-1,5
	Placebogruppe	-o,8	-o,8	-1,o	-o,9
	Signifikanz-Niveau	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Anmerkung: n.s. = nicht signifikant

Das Kreislaufverhalten der Pentazocingruppe gegenüber der Placebogruppe zeigt sowohl bei den intraabdominalen als auch bei den extraabdominalen Eingriffen keine Unterschiede - wie Abb. 11 und 14 demonstrieren - , so daß sich eine statistische Auswertung erübrigt.

D) DISKUSSION

Bisher wurden die vier Gruppen gesondert betrachtet. Im folgenden sollen die Patienten, die nach einem extraabdominalen Eingriff Pentazocin erhielten, der Gruppe gegenübergestellt werden, der physiologische Kochsalzlösung injiziert wurde. Analog werden die Patienten betrachtet, die sich einem intraabdominalen Eingriff unterzogen hatten.

Die Beobachtungen, die postoperativ nach intravenöser Injektion von dreimal 30 mg Pentazocin bzw. Placebo an 22 Patienten gewonnen wurden, zeigen für den Sauerstoffpartialdruck nach der 2. und 3. Applikation ein unterschiedliches Verhalten. Während den Verlauf der Placebogruppe ein leichtes Ansteigen kennzeichnet, kommt es bei der Pentazocingruppe zu einem Abfall, der sich gegen Versuchsende abschwächt. Bei dieser Tatsache muß in Rechnung gestellt werden, daß die Höhe der Ausgangswerte beider Gruppen sich erheblich unterscheidet. Dies kann einmal auf dem höheren Alter der Patienten der Placebogruppe beruhen. Doch beweisen die Daten eines 33-jährigen Patienten (Nr. 8) aus der Pentazocingruppe, daß das Verhalten des Sauerstoffpartialdruckes nicht generell vom Alter oder einer pulmonalen bzw. kardialen Grunderkrankung abhängt.

Das Verhalten des arteriellen pCO_2, pH und Standardbikarbonat soll für die beiden Gruppen zusammenfassend betrachtet werden. Während der leichte Anstieg der arteriellen pH-Werte bei der Placebogruppe auf eine Hyperventilation zurückzuführen ist, und es zu keinen metabolischen Veränderungen im Sinne einer Standardbikarbonatkonzentrationsänderung kommt, ist der Abfall der pH-werte bei der Pentazocingruppe sowohl auf einen

leichten Abfall des Standardbikarbonatgehaltes als auch auf ein leichtes Ansteigen des arteriellen pCO_2 zurückzuführen.

Das Kreislaufverhalten zeigt bei beiden Gruppen eine ähnliche Entwicklung.

Anschließend werden die Versuchsergebnisse der 2o Patienten mit intraabdominalen Eingriffen, von denen 1o Patienten dreimal 3o mg Pentazocin und 1o Patienten Placebogaben intravenös erhielten, vergleichend beschrieben.

Beim Sauerstoffpartialdruck kommt es 5 Minuten nach intravenöser Injektion von 3o mg Pentazocin zu einem Abfall, der bei der Placebogruppe nicht beobachtet wird. Jedoch muß man auch hier die höheren Ausgangswerte der Pentazocingruppe gegenüber der Placebogruppe berücksichtigen. Während des weiteren Versuchsablaufes werden in beiden Gruppen geringfügig ansteigende pO_2-Veränderungen in annähernd gleichem Ausmaß registriert. Die Meßdaten für die Pentazocingruppe erreichen gegen Ende des Versuchs wieder ihren Ausgangswert.

Ein Vergleich der Ausgangswerte der übrigen Parameter beider Gruppen ergibt für die Pentazocingruppe ein niedrigeres pH-Niveau - bedingt durch einen erhöhten pCO_2 und gleichbedeutend mit einer respiratorischen Acidose. Diese Unterschiede bleiben während des gesamten Versuchsablaufes erhalten. Das Standardbikarbonat zeigt bei beiden Gruppen ähnliche Entwicklungen der beobachteten Werte.

Kreislauf- und Pulsfrequenz geben keine Hinweise auf einen unterschiedlichen Verlauf, wenn man von den höheren Blutdruckwerten für die Placebogruppe absieht.

Diese Zusammenfassung der Unterschiede zwischen der Pentazocin- bzw. Placebogruppe innerhalb der beiden Patientenkollektive mit extra- bzw. intraabdominalen Eingriffen zeigt, daß Pentazocin, ein Analgetikum aus der Benzomorphanreihe, in den Versuchen an 21 Patienten trotz schneller dreimaliger Gaben einer therapeutischen Einzeldosis keine derart signifikante Atem- und Kreislaufdepression bewirkt, die Morphinderivate im allgemeinen zeigen.

Diese fehlenden Wirkungen können auf einer Ungenauigkeit der Messungen sowie auf einem echten Fehlen der depressorischen pharmakologischen Wirkungen in bezug auf Atmung und Kreislauf des Medikaments Pentazocin beruhen. Da das Medikament Pentazocin unabhängig vom Körpergewicht des einzelnen Patienten in konstanter Dosierung verabreicht wurde, sollen die Medikamentengruppen auf eine Abhängigkeit der arteriellen Blutgase im Verlauf des Versuches vom Körpergewicht des einzelnen Patienten untersucht werden. Es wird die Gruppe, die 3 x 3o mg Pentazocin postoperativ nach extraabdominalen Eingriffen erhielt, und die Gruppe, die Pentazocin in der gleichen Dosierung nach intraabdominalen Eingriffen erhielt, untersucht. Die Patientin Nr. 5 mit einem Körpergewicht von 58 kg und die Patientin Nr. 31 mit einem Körpergewicht von 5o kg zeigten keine verstärkte Atemdepression gegenüber Patienten mit 85 und 9o kg Körpergewicht nach Gabe von 3 x 3o mg Pentazocin. Jedoch bei der Patientin Nr. 26 mit 54 kg Körpergewicht kam es nach einer zu Beginn bestehenden leichten metabolischen Alkalose nach der 2. und 3. Injektion von Pentazocin zu einer leichten metabolischen Acidose, die gegen Ende des Versuchs respiratorisch kompensiert wurde. Bei der Patientin Nr. 29 mit 87 kg Körpergewicht, die ebenfalls wie Patientin Nr. 26 nach einer Cholecystektomie

postoperativ 3 x 3o mg Pentazocin erhielt, wurden ebenfalls metabolische Veränderungen im Sinne einer leichten Acidose beobachtet. Diese Beispiele lassen erkennen, daß die unterschiedlichen Ergebnisse nicht auf einer vom Körpergewicht unabhängigen konstanten Dosierung von Pentazocin beruhen. Außerdem können die geringen Unterschiede zwischen der Pentazocingruppe und der Vergleichsgruppe (Placebo) auf ein Überwiegen der in der Narkose angewandten Pharmaka und der durch den operativen Eingriff gesetzten Einflüsse auf Atmung und Kreislauf in der postoperativen Phase gegenüber den Wirkungen des Medikamentes Pentazocin zurückgeführt werden. Die unterschiedlichen Ergebnisse der einzelnen Patienten innerhalb einer Gruppe können auf einem Überhang der Narkotika oder Muskelrelaxantien bei einigen Patienten beruhen, zumal bekannt ist, daß die angegebenen Pharmaka die Wirkung der Morphinderivate beeinflussen können. Sie können auch dadurch bedingt sein, daß die Wirkung des in der Praemedikation gegebenen Analgetikums Pethidin durch den schwachen Morphinantagonisten Pentazocin entweder verstärkt oder aufgehoben wird. Ein weiterer Grund für das unterschiedliche postoperative Verhalten der einzelnen Patienten kann darin gesucht werden, daß die Patienten während der Narkose hyperventiliert wurden und postoperativ - da der Anreiz einer hohen Kohlendioxydkonzentration noch nicht vorhanden war - hypoventilierten. Im Anschluß an diese Hypoventilation kann durch die nun erfolgte Anreicherung des Kohlendioxyd das Gegenteil, die Hyperventilation, eintreten. Da die Patienten abhängig von ihrer Konstitution unterschiedlich auf die veränderten Atembedingungen am Ende der Narkose reagieren, kann das ebenfalls zu einer Hypo-, Normo- oder Hyperventilation führen.

Außerdem können Schmerzreize - wie bereits auf Seite 3 und 4 beschrieben - die Atmung stimulieren oder hemmen. Das unterschiedliche Verhalten gegenüber den Pentazocininjektionen der beiden Patientengruppen (extra- bzw. intraabdominale Eingriffe) kann so erklärt werden. Nach extraabdominalen Eingriffen zeigten die Patienten signifikante Abfälle des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes, während dies bei den Patienten mit intraabdominalen Eingriffen nur nach den ersten 5 Minuten der Fall war. Auch beim arteriellen pH zeigte die - extraabdominale - Gruppe eine signifikante Neigung zur Acidose. Das Verhalten des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes ist durch eine schmerzbedingte Schonhaltung des Zwerchfells bei den - intraabdominalen - Patienten zu erklären. Doch kann die leichte Acidose, die teilweise metabolischen Ursprunges ist, durch das die Atmung beeinflussende Verhalten gegenüber dem Schmerz nur schwer erklärt werden. Der leichte Abfall der Standardbikarbonatkonzentration nach der 2. und 3. Injektion von Pentazocin findet auch deshalb schwer eine Begründung, da sich die metabolischen Veränderungen des Säure-Basen-Haushaltes im Unterschied zu den respiratorischen Veränderungen im allgemeinen nicht in so kurzen Zeiträumen abspielen.

WRBITZKY, SCHMIDT und VOGEL (1967) beschrieben nach 3o mg postoperativ gegebenen Pentazocin bei 11 neurochirurgischen Patienten keinerlei Veränderungen des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes (46). Ebenso sahen BURCHARDI und VOGEL (1972) bei 1o gesunden Versuchspersonen, die o,5 mg/kg Körpergewicht Pentazocin erhielten, keine Veränderungen des Sauerstoffpartialdruckes (6). STOLZ und JUNGER (1972) kamen zu den gleichen Ergebnissen wie die oben genannten Autoren (36).

LAL, SAVIDGE und CHHABRA (1969) dagegen berichteten bei 1o Patienten und einem gesunden Freiweiligen, die 6o mg Pentazocin erhielten, etwa 3o Minuten nach der Injektion von einem signifikanten Abfall des durchschnittlichen arteriellen Sauerstoffpartialdruckes (23). Auch KAY, KEANEY und TAYLOR (197o) beschrieben bei 27 Patienten die Droperidol und Pentazocin erhielten, von einem ebenfalls signifikanten Abfall des mittleren Sauerstoffpartialdruckes 1o bis 2o Minuten nach intravenöser Injektion (21). Ebenso bestätigte HENNEBERG (1972) diesen Abfall des Sauerstoffpartialdruckes nach intravenösen Gaben von 3 x 3o mg Pentazocin und beobachtete bei zwei seiner Patienten sogar einen Abfall um mehr als 3o mmHg bzw. mehr als 2o mmHg. Dieser Abfall zeigte sich nach der 1. Injektion am ausgeprägtesten, war jedoch trotz zwei weiterer Injektionen von je 3o mg Pentazocin reversibel (19).

BURCHARDI und VOGEL (1972) wiesen eine leichte Tendenz zur metabolischen Acidose (Abfall des Standardbikarbonat) 6o Minuten nach intravenöser Injektion von o,5 mg/kg Körpergewicht Pentazocin nach (6). HENNEBERG (1972) beobachtete ebenfalls diese leichte Tendenz zur metabolischen Acidose nach einem relativ kurzen Zeitraum von 1o Minuten. Auch er kam - ähnlich wie die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen - zu nur mäßigen respiratorischen Veränderungen (Anstieg des pCO_2), die nur nach 5 Minuten ausgeprägt waren (19). Diese mäßige respiratorische Veränderung kann eventuell als Kompensation der metabolischen Veränderungen angesehen werden und läßt erkennen, daß die Empfindlichkeit des Atemzentrums nicht so stark gelähmt wird, daß keine respiratorischen Kompensationsvorgänge mehr möglich sind. Andere Autoren wie WRBITZKY, SCHMIDT und VOGEL (1967) berichteten von keiner Standardbikarbonatveränderung, jedoch von Veränderungen des pCO_2 im Sinne einer

Erhöhung oder Hypoventilation (46). BURCHARDI und VOGEL (1972) kamen ebenfalls zu Ergebnissen, die im Sinne einer respiratorischen Hypoventilation mit einem signifikanten Anstieg des arteriellen pCO_2 und einem Abfall des pH zu deuten sind. Jedoch trat - wie bereits auf Seite 7o erwähnt - nach 6o Minuten ein Abfall des Standardbikarbonatgehaltes auf. Die bereits auf Seite 7o erwähnten Autoren LAL, SAVIDGE und CHHABRÂ (1969) (23), KAY, KEANEY und TAYLOR (197o) (21), machten keine Aussage über metabolische Veränderungen (Standardbikarbonat-Konzentrationsänderungen), beschrieben jedoch signifikante respiratorische Veränderungen. Die meisten Autoren, die auch schon in der Einleitung genannt wurden, beobachteten nur leichte oder keine Veränderungen der Kreislaufverhältnisse nach Injektion von Pentazocin. Diese Tatsache deckt sich weitgehend mit den eigenen Untersuchungsergebnissen. TAMMISTO und TAKKI (1971) erwähnten in einer Studie über 24 Patienten postoperativ nach Cholecystektomie, die mit einem Halothan-Sauerstoff-Lachgasgemisch nach Einleitung mit Thiopental anaesthesiert wurden, Kreislaufveränderungen im Sinne von Blutdruck- und Pulsfrequenzänderungen (39).

E. ZUSAMMENFASSUNG

Bei 21 Patienten wurden postoperativ nach intravenöser Injektion von 3 x 3o mg Pentazocin die arteriellen Blutgase und das Säure-Basen-Verhalten sowie der Blutdruck und die Pulsfrequenz bestimmt und einer gleichgroßen Gruppe, der intravenös physiologische Kochsalzlösung injiziert wurde, gegenübergestellt. Es zeigten sich keine erheblichen Veränderungen der arteriellen Blutgase, des Säure-Basen-Verhaltens und die Kreislaufgrößen betreffend.

Unterteilt man jedoch das Patientengut nach der Art der Operation in extraabdominale und intraabdominale Eingriffe, so wurden doch Unterschiede sichtbar, die besonders den arteriellen Sauerstoffpartialdruck betrafen. Die Patienten mit extraabdominalen Eingriffen zeigten eine stärkere Tendenz zum Absinken des Sauerstoffpartialdruckes als die Patienten mit intraabdominalen Eingriffen. Auch die Tendenz zur metabolischen Acidose war bei der-extraabdominalen - Gruppe stärker ausgeprägt.

LITERATUR - VERZEICHNIS

1.) ASTRUP, P.: A simple elektrometric technique for the determination of carbon dioxide tension in blood and plasma, total content of carbon dioxide in plasma and bicarbonate content in seperated plasma at a fixed carbon dioxide tension (4o mmHg).
Scand.J.Clin. Lab.Invest. 8, 33 (1956)

2.) ASTRUP, P., K.JØRGENSEN, O.SIGGAARD-ANDERSEN, K.ENGEL:
The acid-base metabolism.
A new approach.
Lancet 1, 1o35 (196o)

3.) BELLVILLE, J.W., W.H.FORREST:
Respiratory and subjective effects of d-and l-pentazocine.
Clin. Pharmacol. Ther. 9, 142 (1968)

4.) BELLVILLE, J.W., J.GREEN:
The respiratory and subjective effects of pentazocine.
Clin. Pharmacol. Ther. 6, 152 (1965)

5.) BROWN, A.S.: Pentazocine, a potent analgesic: Evaluation for anaesthetic use.
Proc. roy. Soc.Med. 62, 8o5 (1969)

6.) BURCHARDI, H., W.VOGEL:
Der Einfluß von Pentazocin auf Atmung und Kreislauf.
In: Schmerz, Hrsg.:Janzen R. u.a.
Stuttgart 1972

7.) CLARK, L.C.: Monitor and control of blood and tissue oxygen tensions.
Trans.Amer.Soc. art.intern.Org.
2, 41 (1956)

8.) DAVIE, J.T., D.B.SCOTT, G.W.STEPHEN:

Respiratory effects of pentazocine and pethidine in patients anaesthetized with halothane and oxygen.
Brit.J.Anaesth. 42, 113 (1970)

9.) DAVIE, J.T., G.W.STEPHEN, D.B.SCOTT:

The effects of premedication with pentazocine and pethidine on respiration during general anaesthesia.
Brit.J.Anaesth. 43, 500 (1971)

10.) DYRBERG, V., P.HENNINGSEN, S.H.JOHANSEN:

The respiratory effects of pentazocine.
Acta anaesth.Scand. 11, 77-84 (1967)

11.) DYRBERG, V., K.KØLLIKER:

A comparison of the effect of accumulated doses of pentazocine and pethidine on ventilation at pa CO_2 = 45 mmHg.
Acta anaesth.Scand. 15, 65-70 (1971)

12.) ECKENHOFF, J.E., M.HELRICH, M.J.D.HEGE:

A method for studying respiratory functions in awake or anaesthetized patients.
Anasthesiology 17, 66-72 (1956)

13.) ENGINEER, S., M.ZINDLER, H.ANHEIER:

Vergleichende Untersuchung von Pentazocin und Pethidin bezüglich der Analgesie und der Atemdepression.
In: Schmerz, Hrsg. v.Janzen, R. u.a. Stuttgart 1972

14.) FOLDES, F.F., M.SWERDLOW, E.S.SIKER:

Morphinartige Analgetika und ihre Antagonisten.
Berlin, Heidelberg, New York 1968

15.) FORREST, W.H., E.G.BEER, J.W.BELLVILLE, B.J.CILIBERTI , E.V.MILLER, R.PADDOCK:

Analgesic and other effects of the d- and l-isomers of pentazocine. Clin.Pharmacol.Ther. 1o, 468 (1969)

16.) GEIGY, Documenta: Wissenschaftliche Tabellen. J.R. Geigy AG; Pharmazeutische Abteilung, 6.Aufl., 196o

17.) GLEICHMANN, U., D.W.LÜBBERS:

Die Messung des Sauerstoffdruckes in Gasen und Flüssigkeiten mit der Pt-Elektrode unter besonderer Berücksichtigung der Messung im Blut. Pflügers Arch. ges.Physiol. 271, 456 (196o)

18.) GOODMAN, L.S., A.GILMAN:

The pharmacological basis of therapeutics,Fourth edition, New York 197o

19.) HENNEBERG, U.: Veränderungen der arteriellen Sauerstoffspannung nach postoperativer Pentazocinapplikation. In: Schmerz, Hrsg. v.Janzen, R. u.a. Stuttgart 1972

2o.) JENNETT, S., J.G.BARKER, J.B.FORREST:

A double-blind controlled study of the effects on respiration of pentazocine, phenoperidine and morphine in normal man. Brit.J.Anaesth. 4o, 864 (1968)

21.) KAY, B., J.KEANEY, G.J.TAYLOR:

Neuroleptanalgesia: a double-blind comparison of pentazocine and phenoperidine for neuroradiological investigations. Brit.J.Anaesth. 42, 329 (197o)

22.) KEATS, A.S., J.TELFORD:

A narcotic antagonist analgesic without psychotomimetic effect.
J.Pharmacol. exp. Ther. 143, 157 (1964)

23.) LAL, S., R.S.SAVIDGE, G.P.CHHABRA:

Cardiovascular and respiratory effects of pentazocine and morphine in patients with myocardial infarction.
Lancet 1, 379 (1969)

24.) LASAGNA, L.: Drug interaction in the field of analgesic drugs.
Proc. roy. Soc.Med. 58, 978 (1965)

25.) LOEW, P.G., G.THEWS:

Die Altersabhängigkeit des arteriellen Sauerstoffdruckes bei der berufstätigen Bevölkerung.
Klin.Wschr. 4o, 1o93 (1963)

26.) PADDOCK, R., E.G.BEER, J.W.BELLVILLE, B.J.CILIBERTI, W.H.FORREST, E.V.MILLER:

Analgesic and side effects of pentazocine and morphine in a large population of post-operative patients.
Clin. Pharmacol. Ther. 1o, 355 (1969)

27.) POTTER, D.R., J.P.PAYNE:

Newer analgesics:
With special reference to pentazocine.
Brit.J.Anaesth. 42, 186 (197o)

28.) RADFORD, E.P.: Clinical use of a nomogram to estimate proper ventilation during artificial respiration.
New Engl. J.Med. 251 (1954)

29.) ROMMELSHEIM, K.: Basen-Excess, arterieller Kohlensäuredruck und pH des Hundes unter Standardbedingungen und verschiedenen Narkosen.
Köln, Med. Diss. v. 14.5.1969

3o.) SCHOOLAR, J.C., P.INDÄNPÄÄN-HEIKKILÄ, A.S.KEATS:
Pentazocine addiction?
Lancet 1263 (1969)

31.) SCOTT, M.E., A.A.J.ADGEY:
Significance of haemodynamic effects of pentazocine following myocardial infarction.
Curr.Ther. Res. 13, 81 (1971)

32.) SIGGAARD-ÅNDERSEN, O., K.ENGEL, K.JØRGENSEN, P.ASTRUP:
A mikro method for determination of pH, carbon dioxide tension base excess and standard bicarbonate in capillary blood.
Scand.J.Clin.Lab.Invest. 12, 172 (196o)

33.) SIGGAARD-ANDERSEN, O., K.ENGEL:
A new acid-base nomogram. An improved method for the calculation of the relevant blood acid-base data.
Scand.J.Clin.Lab.Invest. 12, 177 (196o)

34.) SMITH, A.C., C.E.W.HAHN:
Electrodes for the measurement of oxygen and carbon dioxide tensions.
Brit.J.Anaesth. 41, 731 (1969)

35.) STEPHEN, G.W., J.DAVIE, D.B.SCOTT:
Circulatory effects of pentazocine and pethidine during general anaesthesia with nitrous oxide, oxygen and halothane.
Brit.J.Anaesth. 42, 311 (197o)

36.) STOLZ, C., H.JUNGER: Erfahrungen mit Pentazocin zur Prämedikation und in der chirurgischen Intensivpflege.
In: Schmerz, Hrsg. v.Janzen,R. u.a. Stuttgart 1972

37.) TAMMISTO, T., M.LAHDENSUU, G.FOCK:
Pentazocine as a supplement in anaesthesia.
Ann.Chir.Gynaec.Fenn. 56, 319 (1967)

38.) TAMMISTO, T., S.TAKKI, P.TOIKKA:
A comparison of the circulatory effects in man of the analgesics fentanyl, pentazocine and pethidine.
Brit.J.Anaesth. 42, 317 (197o)

39.) TAMMISTO, T., S.TAKKI:
A comparison of pentazocine and pethidine in patients with pain following cholecystectomy.
Brit.J.Anaesth. 43, 58 (1971)

4o.) ULMER, W.T.: Probleme der Blutgaskontrolle bei chirurgischen Patienten.
Sonderdruck aus:
Langenbecks Arch.f.klin.Chir.
Bd. 319 (1967)

41.) WENDEL, H., C.J.LAMBERTSEN:
Morphine and meperidine as respiratory depressants in man.
Fed. Proc. 16, 345 (1957)

42.) W.H.O. Tech. Rep. Ser. (1966) No. 343

43.) W.H.O. Tech. Rep. Ser. (1969) No. 4o7

44.) W.H.O. Tech. Rep. Ser. (197o) No. 437

45.) WINTHROP LABORATORIES:
Pentazocine as lactate (Talwin)
Clin.Pharmacol.Ther. 9, 136 (1968)

46.) WRBITZKY, R., K.SCHMIDT, W.VOGEL:
Zur Wirkung von Pentazocin (Analgetikum Win 2o 228) auf die Atmung.
Anaesthesist 16, 174 (1967)

Herrn Professor Dr. med. U. Henneberg danke ich an dieser Stelle für Überlassung des Themas und für die Unterstützung und Beratung bei der Durchführung der Arbeit.

Der statistische Teil der Arbeit wurde unter Anleitung von Frau K.Schmidt, Wissenschaftliche Einrichtung 5 - Medizinische Statistik und Dokumentation - des Fachbereichs 2 der Freien Universität Berlin , angefertigt.

LEBENSLAUF

Am 23. April 1946 wurde ich, Dieter Gerhard Hermann Juraschka, als Sohn des Polizeibeamten Heinz Juraschka und seiner Ehefrau Dorothea,geb. Willing, in Lüneburg geboren.
Ich besitze die deutsche Staatsangehörigkeit.
Im Oktober 1946 zogen meine Eltern mit mir nach Berlin.
Von 1952 bis 1965 besuchte ich in Berlin die Schule.
Am 16. Februar 1965 habe ich mich an der Paulsenschule in Berlin der Reifeprüfung unterzogen und ab Sommersemester 1965 zwölf Semester Humanmedizin an der Freien Universität Berlin studiert. Am 12. August 1971 schloß ich mein Studium an der Freien Universität Berlin mit der ärztlichen Prüfung ab.
Vom 15. November 1971 bis zum 15. März 1972 war ich im Institut für Anaesthesiologie des Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin und vom 1. April 1972 bis zum 31. Juli 1972 in der inneren Abteilung des städtischen Krankenhauses Lüneburg als Medizinalassistent tätig.
Meine Medizinalassistentenzeit beendete ich am 31.Dezember 1972 mit einer viermonatigen Tätigkeit in der chirurgischen Abteilung des städtischen Krankenhauses Wilmersdorf in Berlin. Am 5. Januar 1973 wurde mir die Approbation als Arzt erteilt.

B. Ladewig - Dissertationsdruck - 1 Berlin 12 - Pestalozzistraße 106
Tel.: 3 12 88 85 - 3 13 81 98